

# Aquisição e otimização de imagem planar de $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE com simulações SIMIND Monte Carlo

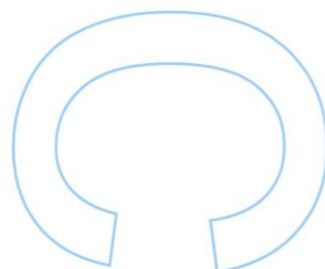
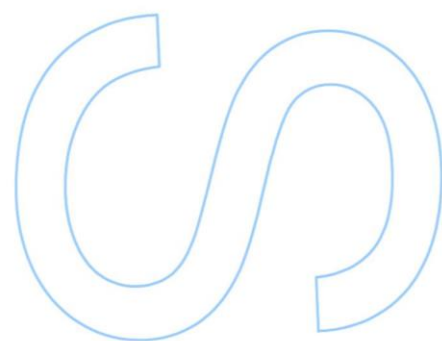
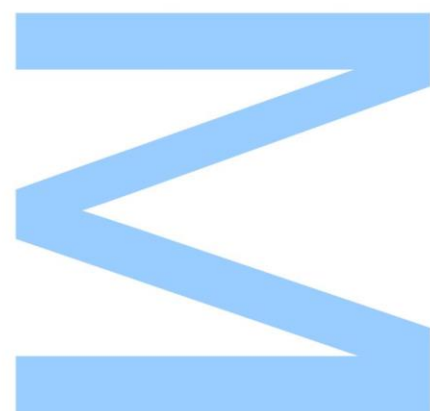
**Adriana Sofia Pereira da Costa**

Mestrado em Física Médica  
Departamento de Física e Astronomia  
2017

## **Orientador**

João António Miranda dos Santos, PhD

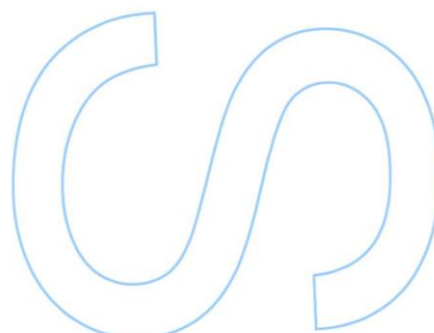
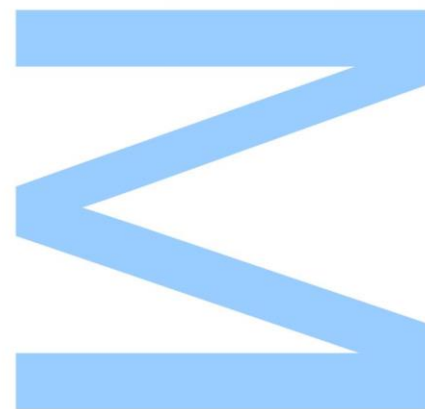
Assessor de Saúde (Física Médica) no Instituto Português de Oncologia do  
Porto Francisco Gentil, EPE; Professor Afiliado da Universidade do Porto  
(ICBAS)





Todas as correções determinadas  
pelo júri, e só essas, foram efetuadas.  
O Presidente do Júri,

Porto, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



*“Na vida não há coisas a temer, mas sim a compreender”*

*Marie Curie*

## Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço à minha família por sempre me ter incutido o gosto pelo saber, e pela presença nos momentos importantes do meu percurso. Os últimos meses foram um misto de emoções, aprendizagem, trabalho e dedicação. O apoio incondicional da vossa parte torna os desafios mais fáceis de superar.

Deixo um grande agradecimento ao Dr. <sup>o</sup> João Santos pela oportunidade de realizar este projeto, assim como, pela orientação e enorme disponibilidade demonstrada ao longos destes meses de trabalho. Todas as sugestões e desafios contribuíram para a otimização dos resultados e para um estudo mais aprofundado da matéria. Passo a passo, mostrou-me uma nova face da Medicina Nuclear e saberes até agora desconhecidos. Obrigada.

O Mestrado em Física Médica foi um desafio pessoal, com o objetivo de consolidar conhecimentos apreendidos durante a licenciatura. Assim, deixo um agradecimento aos docentes do curso, pela disponibilidade prestada e pelo esclarecimento constante de dúvidas que tendiam a surgir com demasiada frequência. Foi uma experiência muito interessante, que abriu um leque de opções a considerar no futuro.

Gostaria também de agradecer a todos os meus colegas e amigos de curso, pelos momentos partilhados, motivação, disponibilidade e ajuda na resolução de inúmeras questões e compreensão de pontos chave. Não posso deixar de agradecer à Vera Antunes pela disponibilidade e ajuda prestada na preparação das fontes e fantasmas, utilizados no estudo.

## Resumo

A *Peptide Receptor Radionuclide Therapy* (PRRT) é uma opção terapêutica para neoplasias neuroendócrinas metastizadas e inoperáveis. Consiste na administração de análogos da somatostatina, com uma elevada afinidade e especificidade para os recetores da somatostatina expressos pelas células neoplásicas, marcados com um radionuclídeo com características físicas favoráveis, como o Lutécio-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ).

A desintegração do  $^{177}\text{Lu}$  ocorre através da emissão de partículas  $\beta^-$  para o estado fundamental estável de  $^{177}\text{Hf}$  (79,4%) e para estados excitados de  $^{177}\text{Hf}$ , processo que é seguido pela emissão gama com energias compreendidas entre 71 e 321 keV. Dois fotopicos principais de 113 e 208 keV têm sido utilizados na aquisição de imagens após terapia.

Os radionuclídeos utilizados em terapia sem sempre são adequados para a aquisição de imagens na câmara gama. A emissão de fótons de elevada energia, a baixa abundância de emissão gama e o fenómeno de *Bremsstrahlung* podem originar problemas de ruído, diminuição de contraste e da qualidade de imagem. No entanto, a imagem pós terapia pode fornecer informações importantes sobre o resultado da terapia, permitindo visualizar a biodistribuição *in vivo* do radiofármaco e estudos de dosimetria.

O *scatter* é um dos principais fatores de degradação da qualidade de imagem em Medicina Nuclear. A interação dos fótons com as estruturas biológicas do paciente, com o meio entre o paciente e a superfície externa da câmara gama e com as estruturas que compõe o equipamento, contribuem para os fenómenos de dispersão.

A qualidade de imagem em terapia é também afetada por componentes de penetração e dispersão no colimador. A presença de elevados índices de penetração septal e dispersão, degrada a resolução espacial e contraste. Estes fenómenos dependem da escolha do colimador, condições de aquisição e da energia característica do radionuclídeo.

Segundo a literatura, a imagem com  $^{177}\text{Lu}$  pode ser adquirida com colimadores de baixa energia ou média energia. A escolha de um colimador para aquisição de imagem é um compromisso entre a necessidade de uma elevada sensibilidade do sistema para obter uma boa razão sinal/ruído e resolução espacial, e a necessidade de minimizar a penetração septal de fótons de elevada energia. Se os septos do colimador não forem suficientemente espessos, um elevado número de fótons pode penetrar ou sofrer fenómenos de dispersão no colimador. Estes fenómenos originam a degradação da resolução espacial e aumento dos artefactos de imagem, o que conduz a dificuldades na análise da distribuição e quantificação da atividade. Para desenvolver um método adequado para dosimetria, é importante que os problemas subjacentes sejam totalmente compreendidos. Uma ferramenta útil para o estudo e análise desta problemática são os Métodos de Monte Carlo.

O código de simulação Monte Carlo SIMIND, descreve uma câmara gama padrão, e pode ser facilmente modificado para diferentes cálculos ou medições. O programa CHANGE permite definir e modificar as características do sistema que se pretende simular. A simulação é efetuada pelo programa SIMIND, que lê o ficheiro de entrada criado pelo CHANGE. A partir da desativação de *flags* é possível fazer simulações com inclusão e exclusão de diferentes colimadores, fantasmas, assim como, obter um conjunto de parâmetros representativos dos diferentes processos verificados no decorrer da simulação.

#### **Palavras-chave**

*Peptide Receptor Radionuclide Therapy*, Tecnécio-99m, Ytrio-90, Lutécio-177, *Bremsstrahlung*, Dispersão de *Compton*, *scatter*, SIMIND Monte Carlo, câmara gama.

# Abstract

Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) is a therapy for metastatic and inoperable neuroendocrine cancer. It consists in the administration of somatostatin analogs, with a high affinity and specificity for somatostatin receptors expressed on neoplastic cells, labeled with a radionuclide with favorable physical characteristics, such as lutetium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ).

The decay of  $^{177}\text{Lu}$  by emission of particles  $\beta^-$  to the stable ground state and to excited states of hafnium-177 ( $^{177}\text{Hf}$ ) is followed by gamma emission with energies between 71 and 321 keV. Two photopeaks, 113 and 208 keV have been used in the acquisition of images after therapy. Radionuclides used in therapy are not suitable for image acquisition in the gamma camera. The emission of high energy photons, the low abundance of gamma emission and the Bremsstrahlung phenomenon can lead to noise, contrast reduction and image quality problems. However, post-therapy imaging can provide important information about the therapy, the visualization of radiopharmaceutical biodistribution and dosimetry studies.

Scatter is one of the main factors of degradation of image quality in Nuclear Medicine. The interaction of photons with the patient's biological structures, the environment between the patient and the gamma camera, and the equipment structures can contribute for the problem. The image quality in therapy is also affected by penetration and dispersion in the collimator. Their presence degrades spatial resolution and contrast. These phenomena depend on the choice of collimator, characteristic of acquisition and energy of the radionuclide.

According to the literature, the image with  $^{177}\text{Lu}$  can be acquired with collimators of low energy or medium energy. The choice of a collimator for image acquisition is a compromise between the high sensitivity of the system to obtain a good signal-to-noise ratio and spatial resolution, and the low septal penetration of high energy photons. If the collimator septa are not thick, a high number of photons may penetrate or scatter into the collimator. These phenomena result in degradation of spatial resolution and increase of image artifacts, which leads to difficulties in the analysis of the distribution and quantification of the activity.

The SIMIND simulation code describes a gamma camera and can be easily modified for different calculations or measurements. The CHANGE program allows the user to define and modify the characteristics of the system to be simulated. The simulation is performed by the SIMIND program, which reads the input file created by CHANGE. From the deactivation of flags it is possible to make simulations with inclusion and exclusion of different collimators, phantoms, and obtain a set of parameters representative of the processes in simulation.

## Key words

*Peptide Receptor Radionuclide Therapy, technetium-99m, yttrium-90, lutetium-177, Bremsstrahlung, Compton effect, scatter, SIMIND Monte Carlo, gamma camera.*

# Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo .....	iv
Abstract.....	vi
Índice .....	vii
Lista de tabelas .....	ix
Lista de figuras .....	x
Lista de acrónimos, símbolos e abreviaturas .....	xiii
<b>Capítulo 1 .....</b>	<b>1</b>
Introdução.....	1
1.1. Enquadramento e objetivos do trabalho.....	4
1.2. Estrutura da dissertação.....	5
<b>Capítulo 2 .....</b>	<b>7</b>
Considerações gerais.....	7
2.1. Fundamentos de física nuclear, radioatividade e radioisótopos .....	7
2.2. Decaimento radioativo .....	9
2.2.1. Decaimento radioativo .....	12
2.2.1.1. Transformações isobáricas .....	12
2.2.1.2. Transformações isoméricas .....	13
2.2.1.3. Decaimento por emissão de partículas alfa .....	14
2.3. Decaimento radioativo .....	14
2.3.1. Interação da radiação eletromagnética .....	15
2.3.1.1. Atenuação da radiação gama.....	17
2.3.2. Interação de partículas carregadas com a matéria e Bremsstrahlung.....	17
2.4. Radiobiologia e efeitos biológicos da radiação .....	19
2.5. Princípios da terapia com radiofármacos .....	21
2.6. Terapia de tumores neuroendócrinos .....	24
2.6.1. Análogos da somatostatina .....	25
2.6.2. Peptide Receptor Radionuclide Therapy.....	27
2.7. Dosimetria.....	29
2.7.1. Bases físicas de dosimetria interna.....	30
<b>Capítulo 3 .....</b>	<b>33</b>
Materiais e métodos .....	33
3.1. Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Único .....	33
3.1.1. Constituintes do equipamento e princípio de funcionamento .....	33
3.1.2. Detecção de eventos.....	38
3.1.3. Parâmetros de desempenho e fatores que afetam a qualidade de imagem .....	39
3.1.4. Espectroscopia .....	42



3.1.5.	Constituintes do equipamento E-Cam.....	45
3.2.	Métodos de Monte Carlo .....	46
3.3.	SIMIND Monte Carlo .....	49
3.3.1.	Programa CHANGE .....	49
3.3.2.	Rotina Scattwin.....	56
3.3.3.	Programa BIM.....	57
3.3.4.	Programa BIS .....	58
3.3.5.	Extensão e formatos de ficheiro .....	58
3.3.6.	Ficheiros de resultados .....	59
3.3.7.	Análise de imagem e espectros .....	60
3.3.8.	Fantôma.....	61
3.3.9.	Caraterísticas dos radionuclídeos .....	61
3.3.9.1.	Tecnécio-99m .....	62
3.3.9.2.	Lutécio-177 .....	62
3.3.9.3.	Ytrio-90 .....	63
3.3.10.	Simulação da E-Cam.....	64
3.3.11.	Rotina do colimador.....	65
3.3.11.1.	Seleção do colimador e janela de energia .....	66
<b>Capítulo 4</b>	.....	<b>73</b>
Resultados experimentais .....		73
4.1.	Aquisição do espectro de tecnécio-99m, lutécio-177 e ytrio-90 .....	74
4.1.1.	Metodologia e setup experimental.....	74
4.1.2.	Simulação SIMIND Monte Carlo.....	75
4.1.3.	Resultados experimentais e simulação .....	77
4.2.	Estudo do espectro de Lutécio-177 .....	82
4.2.1.	Metodologia e setup experimental.....	82
4.2.2.	Simulação SIMIND Monte Carlo.....	83
4.2.3.	Resultados e simulação experimental.....	84
4.3.	Aquisição de espectros com meio de scatter.....	91
4.3.1.	Metodologia e setup experimental.....	91
4.3.2.	Simulação SIMIND Monte Carlo.....	92
4.3.3.	Resultados e simulação experimental.....	94
<b>Capítulo 5</b>	.....	<b>105</b>
Considerações finais .....		105
5.1.	Conclusões gerais .....	105
5.2.	Apreciação sobre o SIMIND .....	109
5.3.	Perspetivas futuras .....	111
<b>Capítulo 6</b>	.....	<b>113</b>
Referências bibliográficas .....		113

## Lista de tabelas

Tabela 1: Principais propriedades dos componentes fundamentais do átomo .....	7
Tabela 2: Radiofármacos com interesse em terapia e respetivas características físicas .....	23
Tabela 3: Características dos regimes de tratamento da terapia com análogos da somatostatina .....	28
Tabela 4: Propriedades do cristal de cintilação Iodeto de Sódio ativado com Tálho. ....	36
Tabela 5: Especificações da câmara gama E-Cam Siemens .....	45
Tabela 6: Características das várias alíneas do menu inicial do programa CHANGE .....	50
Tabela 7: Descrição das opções dos vários submenus do programa CHANGE .....	50
Tabela 8: Funções inerentes às diferentes flags disponibilizadas no CHANGE .....	54
Tabela 9: Extensões dos vários ficheiros de input e output do SIMIND .....	58
Tabela 10: Parâmetros determinados pelo SIMIND e breve descrição .....	59
Tabela 11: Gamas de energia de emissão do $^{177}\text{Lu}$ . ....	63
Tabela 12: Especificações gerais do Main Page 2 nas simulações SIMIND Monte Carlo. ....	64
Tabela 13: Diferentes colimadores utilizados na E.Cam da Siemens. ....	66
Tabela 14: Características dos colimadores LEHR, ME e HE da E-Cam. ....	66
Tabela 15: Simulação da sensibilidade de um sistema de câmara gama (cps/MBq), para os dois fotopicos do $^{177}\text{Lu}$ . ....	71
Tabela 16: Condições de aquisição de imagem na aquisição de espectros de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , $^{90}\text{Y}$ e $^{177}\text{Lu}$ . ....	75
Tabela 17: Especificações introduzidas no Main Page 2 para as simulações SIMIND Monte Carlo. ...	76
Tabela 18: Fantôma, geometria e condições de aquisição de imagem utilizadas nos Teste 1, 2 e 3. 82	
Tabela 19: Especificações introduzidas no Main Page 2 para as simulações SIMIND Monte Carlo. ...	83
Tabela 20: Especificações introduzidas no Main Page 2 para as simulações SIMIND Monte Carlo. ...	92
Tabela 21: Especificações introduzidas nos índices 7 e 18, face ao número de placas aplicadas.....	93

# Lista de figuras

Figura 1: Linha de estabilidade. ....	9
Figura 2 - Ilustração do equilíbrio transiente (A) e secular (B).....	11
Figura 3: Esquerda - Processos de interação da radiação com a matéria. Direita - Processos de interação da radiação eletromagnética com a matéria predominantes de acordo com a energia e número atômico do meio .....	15
Figura 4: Ilustração do efeito de Compton .....	16
Figura 5: Interação da radiação gama com um material absorvente de espessura $\Delta x$ .....	17
Figura 6: Ilustração do efeito de Bremsstrahlung .....	19
Figura 7: Modelos de curvas de dose-resposta. ....	21
Figura 7: Estrutura química dos vários tipos de análogos da somatostatina.....	27
Figura 9: Esquerda - Curva hipotética de atividade vs tempo da atividade num determinado órgão alvo (equivalente à atividade cumulativa); Direita - Dose absorvida entregue a um órgão alvo proveniente de diferentes órgãos fonte.....	31
Figura 10: Esquerda - Ilustração da PSF de uma fonte de radiação pontual e parâmetros que influenciam a resolução espacial de um colimador; Direita - Resolução do colimador vs distância do colimador à fonte de radiação, para três colimadores distintos .....	34
Figura 11: Esquerda - Ilustração da PSF de uma fonte pontual vs o aumento da distância do colimador à fonte; Direita - Esquema ilustrativo da determinação da eficiência de um colimador .....	35
Figura 12: Esquema ilustrativo do fenómeno penetração de radiação gama entre septos	35
Figura 13: Seção transversal de um cristal de cintilação Iodeto de Sódio ativado com Tálcio .....	36
Figura 14: Esquerda - Componentes que constituem um tubo fotomultiplicador. Direita - Tubo fotomultiplicador .....	37
Figura 15: Diferentes tipos de eventos que podem ser detetados num sistema de câmara gama .....	39
Figura 16: Resolução espacial definida através da largura a meia altura. ....	41
Figura 17: Ilustração dos efeitos de scatter e penetração septal num perfil de imagem.....	42
Figura 18: Diferentes mecanismos de deposição de energia num detetor.....	43
Figura 19: Várias regiões que constituem um espectro ideal.. .....	44
Figura 20: Espectro de um emissor gama de 1,6 MeV.....	45
Figura 21: Princípios da simulação de um sistema de imagem por métodos de Monte Carlo.....	47
Figura 22: Ilustração do Main Page do CHANGE.....	49
Figura 23: Efeito estrela e fenómeno de penetração septal de imagens simuladas de $^{131}\text{I}$ , com o colimador de baixa energia, utilizando o índice 53=1.. .....	52
Figura 24: Esquema ilustrativo do efeito da seleção do ângulo sólido a partir do índice 19, no SIMIND Monte Carlo. ....	52
Figura 25: Ilustração do separador Simulation Flags do CHANGE. ....	54
Figura 26: Layout de uma simulação SIMIND. ....	56

Figura 27: Layout de um simulação SIMIND.....	60
Figura 28: Sistema de coordenadas para definir as dimensões da fonte de radiação e fantôma. ....	61
Figura 29: Esquema de decaimento do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .....	62
Figura 25: Esquema de decaimento do $^{177}\text{Lu}$ . ....	63
Figura 31: Esquema de decaimento do $^{177}\text{Lu}$ . ....	63
Figura 32: Esquema de decaimento do $^{90}\text{Y}$ . ....	63
Figura 33: Seção do banco de dados do ficheiro collim.col que inclui a gama de colimadores correspondentes à E-Cam.....	65
Figura 34: Main page para alteração do colimador no SIMIND Monte Carlo. ....	65
Figura 35: Espetros de energia de $^{90}\text{Y}$ .....	67
Figura 36: Espectro de emissão de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e $^{177}\text{Lu}$ medido com uma câmara gama Infintec-Hawkeye-4 (GE Healthcare).....	68
Figura 37: Espetros de energia de $^{90}\text{Y}$ e $^{177}\text{Lu}$ , obtidos com o SIMIND Monte Carlo. ....	69
Figura 38: Espetros de energia de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , $^{90}\text{Y}$ e $^{177}\text{Lu}$ , obtido com o SIMIND Monte Carlo. ....	70
Figura 39: Componentes de resposta do colimador a uma fonte isotrópica de $^{90}\text{Y}$ e $^{177}\text{Lu}$ .....	70
Figura 40: Espetros de energia simulados a partir da injeção de 7,4 GBq de $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, com o fantôma XCAT e os colimadores LEGP e ME (GE Infinia).. ....	72
Figura 41: Resumo dos testes efetuados no presente estudo experimental. ....	73
Figura 42: Geometria e fantôma utilizados na aquisição de espetros de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , $^{90}\text{Y}$ e $^{177}\text{Lu}$ . ....	75
Figura 43: Espectro de uma fonte linear de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , adquirido sob as condições na tabela 16 .....	77
Figura 44: Espetros de fontes lineares de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , simulados com e sem fantoma, de acordo com as condições da tabela 17.....	78
Figura 45: Espectro de uma fonte linear de $^{90}\text{Y}$ , adquirido sob as condições referidas na tabela 16. O espetro está normalizado ao seu valor máximo.....	79
Figura 46: Espetros de fontes lineares de $^{90}\text{Y}$ , simulados de acordo com as condições descritas na tabela 17. Cada espetro está normalizado ao seu valor máximo. ....	79
Figura 47: Espectro de uma fonte linear de $^{177}\text{Lu}$ adquirido sob as condições referidas na tabela 16. O espetro está normalizado ao seu máximo.....	80
Figura 48: Espetros de uma fonte linear de $^{177}\text{Lu}$ simulados de acordo com as condições descritas na tabela 17 (simulação com e sem componente de Bremsstrahlung).. ....	80
Figura 49: Espetros de fontes lineares de $^{177}\text{Lu}$ e $^{90}\text{Y}$ , adquiridos sob as condições referidas na tabela 16. Os espetros estão normalizados a 75 keV, o valor máximo detetado na gama dos raios-X caraterístico do chumbo. ....	81
Figura 50: Script e especificações aplicadas na simulação SIMIND Monte Carlo de fontes lineares isotrópicas de $^{177}\text{Lu}$ , para o colimador ME, segundo as especificações da tabela 20 (teste 2). ....	84
Figura 51: Espetros de fontes lineares de $^{177}\text{Lu}$ , adquiridos em três dias distintos, segundo as condições referidas na tabela 18 (Teste 1). ....	84
Figura 52: Componentes presente no ficheiro *.isd e respetiva identificação. ....	85
Figura 53: Espetros de fontes lineares de $^{177}\text{Lu}$ sem a componente de Bremsstrahlung, simulados sem e com modificação do ficheiro *.isd. ....	86

Figura 54: Espetros de fontes lineares de $^{177}\text{Lu}$ , adquiridos com e sem colimador MEGP, segundo as condições referidas na tabela 18 .....	86
Figura 55: Espetros de fontes lineares de $^{177}\text{Lu}$ , adquiridos com e sem colimador MEGP, segundo as condições referidas na tabela 18 (Teste 2). .....	87
Figura 56: Espetros de fontes lineares de $^{177}\text{Lu}$ , simulados com e sem a componente de Bremsstrahlung, segundo os parâmetros da tabela 19. ....	88
Figura 57: Ficheiro de resultado do SIMIND Monte Carlo, relativos ao componente colimador. ....	88
Figura 58: Espetros de fontes lineares de $^{177}\text{Lu}$ , adquiridos com uma dupla janela de energia de 20% centrada em 113 e 208 keV, com os colimadores LEHR, MEGP e HE, segundo as condições descritas na tabela 18. ....	89
Figura 59: Espetros de fontes lineares de $^{177}\text{Lu}$ sem e com a componente de Bremsstrahlung, simulados de acordo com as condições descritas na tabela 19. ....	90
Figura 60: Geometria e fantôma utilizados na aquisição de espetros de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , $^{90}\text{Y}$ e $^{177}\text{Lu}$ com meio de scatter. ....	93
Figura 61: Script e especificações aplicadas na simulação SIMIND Monte Carlo de fontes de $^{177}\text{Lu}$ , simuladas com 10 placas de água sólida. ....	93
Figura 62: Imagem experimental do $^{177}\text{Lu}$ sem componente de Bremsstrahlung, adquirida com 10 placas de água sólida, e respetivo perfil horizontal obtido a partir de delimitação da região de interesse ilustrada na figura. ....	94
Figura 63: Espetros de fontes lineares de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ adquiridos com 0, 5 e 10 placas de água sólida (meio de scatter), de acordo com as condições descrita na tabela 16. ....	94
Figura 64: Espetros de fontes lineares de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ simulados com 0, 5 e 10 placas de água sólida (meio de scatter), de acordo com as condições descritas na tabela 20. ....	95
Figura 65: Imagens de fontes lineares de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ adquiridos e simulados com um meio de scatter. ....	96
Figura 66: Perfis de imagens experimentais adquiridas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ com meio de scatter. ....	96
Figura 67: Perfis de imagens simuladas adquiridas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ com meio de scatter. ....	96
Figura 68: Espetros de fontes lineares de $^{90}\text{Y}$ adquiridos e simulados com 0, 5 e 10 placas de água sólida com meio de scatter). ....	97
Figura 69: Imagens de fontes lineares de $^{90}\text{Y}$ , adquiridos e simulados com um meio de scatter. ....	99
Figura 70: Perfis de imagens experimentais adquiridas de $^{90}\text{Y}$ com meio de scatter. ....	99
Figura 71: Perfis de imagens simuladas adquiridas de $^{90}\text{Y}$ com meio de scatter. ....	100
Figura 72: Espetros de fontes lineares de $^{177}\text{Lu}$ adquiridos com 0, 5 e 10 placas de água sólida. ....	100
Figura 73: Espetros de fontes lineares de $^{177}\text{Lu}$ simulados com 0, 5 e 10 placas de água sólida. ....	101
Figura 74: Imagens de fontes lineares de $^{177}\text{Lu}$ , adquiridas e simuladas com meio de scatter. ....	102
Figura 75: Perfis de imagens experimentais adquiridas de $^{177}\text{Lu}$ com meio de scatter. ....	103
Figura 76: Perfis de imagens simuladas de $^{177}\text{Lu}$ sem a componente de Bremsstrahlung e com meio de scatter. ....	103
Figura 77: Perfis de imagens simuladas de $^{177}\text{Lu}$ com a componente de Bremsstrahlung e com meio de scatter. ....	104

## Lista de acrónimos, símbolos e abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
amu	Unidade de massa atómica
Bq	Becquerel
$\lambda$	Constante de decaimento
Ci	Curie
d.d.p.	Diferença de potencial
$\gamma$	Emissão gama
$^{18}\text{F}$ -FDG	2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-desoxi-D-glucose
FWHM	<i>Full Width at Half Maximum</i>
$^{177}\text{Hf}$	Háfrio-177
GBq	Gigabecquerel
Gy	Gray
HEGP	<i>High Energy General Purpose</i>
keV	Kiloeletrão-volt
$^{131}\text{I}$	Iodo-131
LET	Transferência Linear de Energia
LEHR	<i>Low-Energy High Resolution</i>
$^{177}\text{Lu}$	Lutécio-177
MEGP	<i>Medium Energy General Purpose</i>
MeV	Megaeletrão-volt
$\mu\text{Ci}$	Microcurie
mCi	Milicurie
MIRD	<i>Medical Internal Radiation Dose</i>
$^{99}\text{Mo}$	Molibdénio-99
NaI(Tl)	Cristal de Iodeto de Sódio ativado com Tálio
$\beta^-$	Partículas beta negativas
PDF	<i>Probability Distribution Functions</i>
PET	Positron Emission Tomography
PSF	<i>Point Spread Function</i>
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Tecnécio-99m
$\alpha$	Partículas alfa
PRRT	<i>Peptide Receptor Radionuclide Therapy</i>
$\beta^+$	Positrão
SSTR	Recetores da somatostatina
rad	<i>Radiation Absorbed Dose</i>
RM	Ressonância Magnética
SI	Sistema Internacional de Unidades
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
$T_{1/2}$	Tempo de semivida físico
CT	Tomografia Computadorizada
PMT	Tubos fotomultiplicadores
$^{90}\text{Y}$	Ytrio-90



# Capítulo 1

## Introdução

As estruturas do organismo são compostas por substâncias químicas e todas as funções resultam de reações químicas. A Organização Mundial de Saúde define a saúde como um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas a ausência de doença<sup>(1)</sup>. O estado de saúde é mantido através de um equilíbrio dinâmico, designado por homeostase, que é controlado por mecanismos de regulação intrínsecos. Muitas patologias resultam da perturbação da homeostase, o que conduz a um desequilíbrio a nível molecular. Assim, é possível diagnosticar um estado alterado, seguindo a cinética biomolecular em condições fisiológicas normais e em condições fisiopatológicas<sup>(2)</sup>.

A Medicina Nuclear é uma especialidade médica multidisciplinar que utiliza fontes de radiação não seladas, sob a forma de radiofármacos, para o diagnóstico e terapia de diversas patologias. Permite de forma singular, avaliar a função e não só a morfologia do órgão ou sistema fisiológico<sup>(3)</sup>.

Após a descoberta dos raios-X por *Roentgen*, 1895, a possibilidade de observar estruturas internas do corpo, sem uso de um bisturi, permitiu o desenvolvimento de novas abordagens médicas, constituindo um marco na história da medicina. De igual forma, a possibilidade da utilização de marcadores radioativos internos, que permitissem transmitir sinais a detetores exteriores, para estudo e análise da função fisiológica do organismo, e não apenas informação anatómica foi uma ideia muito atrativa. A primeira aplicação da Medicina Nuclear é na área do diagnóstico. Atualmente, a maioria das práticas diárias em Medicina Nuclear, continua a envolver procedimentos de diagnóstico. Contudo, os radiofármacos podem também ser aplicados em diversas terapias<sup>(4)</sup>.

Um radiofármaco é uma preparação farmacêutica que contém um composto radioativo, usada em Medicina Nuclear para fins de diagnóstico ou terapia, e que não origina usualmente uma resposta fisiológica. O vetor químico permite a incorporação do radionuclídeo numa forma química adequada, levando à fixação preferencial no órgão ou sistema que se pretende



estudar. Assim, as suas características determinam a farmacocinética do radiofármaco, isto é, a sua fixação no órgão alvo, metabolização e eliminação do organismo<sup>(5,6)</sup>.

O tecnécio-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) é o radionuclídeo mais utilizado em diagnóstico. Atualmente, cerca de 90% dos exames de diagnóstico utilizam compostos marcados com este radioisótopo. O elevado índice de utilização é resultado das propriedades físicas e químicas ideais do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Apresenta características físicas ideais (tempo de semivida física de 6,01 h; decaimento por emissão de radiação gama pura, ou seja, sem emissão de outro tipo de radiação; gama de energia de 140 keV) para a aquisição de imagem, em tempo útil e com uma minimização da dose de radiação; é facilmente acessível e a preços relativamente económicos, através de gerador; a preparação dos radiofármacos de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  é efetuada a partir de kits, por adição de pertecnetato de sódio eluído do gerador, com procedimentos bastante simples; o tecnécio apresenta uma química diversificada, o que tem permitido desenvolver um grande número de radiofármacos para o estudo de diversos sistemas e funções fisiológicas<sup>(5)</sup>.

A radiação emitida pelo radionuclídeo é detetada por equipamentos externos (e.g. câmara gama). Uma câmara gama é constituída por um sistema de deteção de raios gama (e.g. cristal de iodeto de sódio ativado com tálio), um colimador, assim como, dispositivos que efetuam o registo a tratamento dos impulsos elétricos obtidos na sequência da interação da radiação com o detetor. Os sistemas de câmara gama e computador permitem a deteção, registo, análise e quantificação das alterações que se verificam nas interações bioquímicas entre as estruturas moleculares. A obtenção de imagens seriadas (aquisição em modo dinâmico) possibilita a visualização dos movimentos de um radiofármaco, quer de natureza passiva (e.g. caudal sanguíneo, difusão) ou ativa (e.g. secreção e excreção). A quantificação de diversos parâmetros funcionais traduz uma informação adicional, numérica, associada a um processo fisiológico. A exploração desta informação tem contribuído, de modo significativo, para a valorização de vários estudos de Medicina Nuclear, nas áreas da cardiologia (e.g. cintigrafia de perfusão do miocárdio), neurologia (e.g. cintigrafia cerebral e *DatScan*) e urologia (e.g. renograma)<sup>(7)</sup>.

As imagens planares representam a distribuição bidimensional de um radionuclídeo numa região (e.g. imagens estáticas planares, varrimento e estudos dinâmicos). Este tipo de imagem apresenta algumas limitações, uma vez que a imagem não reflete a profundidade das estruturas. Assim, a sobreposição de estruturas e a contribuição da sua atividade, pode mascarar pequenos volumes de interesse, o que torna difícil a deteção de pequenas lesões<sup>(8)</sup>. As imagens tomográficas representam várias seções da estrutura biológica. Permitem visualizar a distribuição do radiofármaco segundo vários ângulos. Para isso, ocorre a rotação dos detetores em torno do paciente, sendo recolhida informação através de múltiplas projeções. Os dados são guardados e tratados no sistema, sendo feita a reconstrução das

várias projeções. A Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Único (*Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT) permite a aquisição de imagens tomográficas<sup>(3,9)</sup>. A Tomografia por Emissão de Positrões (*Positron Emission Tomography*, PET) tem vindo a adquirir uma importância crescente, sendo utilizada no diagnóstico do foro oncológico, em cardiologia e neurologia. Permite a visualização, caracterização e quantificação dos processos biológicos que ocorrem no organismo, através do uso de agentes específicos e instrumentação apropriada. Esta modalidade de imagem, tem a capacidade única de avaliar as alterações moleculares associadas à doença, sem alterar os processos moleculares e bioquímicos subjacentes<sup>(10)</sup>.

Os radionuclídeos mais utilizados em PET são radioisótopos de elementos naturais que podem ser incorporados em moléculas com interesse biológico, ou análogas, sem alteração do seu comportamento bioquímico<sup>(5)</sup>. São utilizadas moléculas marcadas com radionuclídeos emissores de partículas carregadas positivamente, os positrões ( $\beta^+$ ). Após emissão, o  $\beta^+$  percorre uma certa distância até encontrar um eletrão do meio e sofrer uma reação de aniquilação. São produzidos dois fótons gama de 511 keV, emitidos simultaneamente em direções opostas, que são detetados por uma matriz de detetores adjacentes<sup>(6,11)</sup>.

O flúor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) apresenta propriedades químicas e físicas favoráveis à sua aplicação em PET, sendo o radionuclídeo mais utilizado. O flúor tem um pequeno raio de *Van der Waals*, podendo substituir átomos de hidrogénio em moléculas com interesse biológico, com alterações mínimas do seu comportamento bioquímico<sup>(5)</sup>. Possui um tempo de semivida física de 110 min, o que permite a aquisição de imagem em tempo útil; o decaimento ocorre quase exclusivamente por emissão de  $\beta^+$ ; e as partículas  $\beta^+$  têm uma energia máxima relativamente baixa (0,6335 MeV), com um alcance máximo de 2,4 mm em tecido<sup>(3)</sup>. O tempo de semivida física é adequado para a execução dos processos químicos envolvidos na síntese, purificação e controlo de qualidade dos radiofármacos, permitindo a distribuição e fornecimento dos radiofármacos a utilizadores que se encontram distanciados da unidade de produção<sup>(11)</sup>.

A 2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-desoxi-D-glucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) é um análogo da glucose, em que o hidroxilo na posição dois foi substituído por um átomo de flúor. É o radiofármaco mais utilizado em PET e a sua captação celular reflete o metabolismo da glicose, habitualmente aumentado em células de rápida divisão e crescimento celular, como as células neoplásicas. No entanto, a  $^{18}\text{F}$ -FDG não é um agente específico para neoplasias, sendo também utilizada em estudos de neurologia, cardiologia e inflamação<sup>(3,10)</sup>.

A terapia com radiofármacos é uma alternativa atraente face a outras modalidades terapêuticas. São tratamentos sistémicos, não invasivos, de baixa toxicidade, associados a efeitos secundários imediatos e efeitos tardios mínimos. Pretendem ser tratamentos seletivos, ou seja, atingir o alvo com o mínimo de alterações nos tecidos circundantes. A realização de estudos prévios de diagnóstico e imagem, utilizando o mesmo radiofármaco, permite

confirmar a presença tumoral e o estudo da disseminação do tumor<sup>(4,5)</sup>. A modalidade terapêutica está reservada a departamentos devidamente equipados e licenciados para esta finalidade<sup>(7)</sup>.

Além das aplicações terapêuticas em situações benignas (e.g. hipertireoidismo) são utilizadas técnicas de Medicina Nuclear no tratamento de situações malignas. O tratamento com iodo-131 ( $^{131}\text{I}$ ) tem sido aplicado na terapia do carcinoma da tireoide durante mais de 50 anos, com bons resultados. Devido às atividades elevadas que são administradas é necessário que a pessoa seja internada, em quartos devidamente equipados<sup>(7)</sup>. Estes quartos têm algumas especificidades em termos da sua construção (e.g. acabamentos, paredes, etc.) e sistema de esgotos. Este termina num ou mais tanques de decaimento, onde os resíduos são armazenados até atingir níveis de radioatividade adequados, sendo posteriormente lançados com segurança na rede pública<sup>(4,7)</sup>.

Outras possibilidades terapêuticas da Medicina Nuclear em Oncologia são o tratamento de doenças mieloproliferativas, de tumores derivados da crista neural, linfomas e tratamento paliativos de metástases óssea<sup>(7)</sup>.

## 1.1. Enquadramento e objetivos do trabalho

O estudo apresentado nesta dissertação surge no âmbito do Mestrado em Física Médica, na área da simulação por métodos de Monte Carlo em Medicina Nuclear.

Os radionuclídeos utilizados em terapia, como o  $^{177}\text{Lu}$ , sem sempre são adequados para a aquisição de imagens na câmara gama. A emissão de fótons de elevada energia, a baixa abundância de emissão gama e o fenómeno de *Bremsstrahlung* podem originar problemas de ruído, diminuição de contraste e da qualidade de imagem.

Vários fatores podem afetar a qualidade de imagem e a precisão dos dados obtidos a partir de uma imagem em Medicina Nuclear. Estes incluem as propriedades físicas dos detetores, o colimador e design do equipamento, atenuação da radiação, eventos de dispersão e algoritmos de reconstrução. A melhoria integrada destes parâmetros proporcionará vantagens em termos da qualidade das informações obtidas e fidelidade no diagnóstico, assim como, no desenvolvimento de métodos de dosimetria. Assim, torna-se pertinente, o estudo desta problemática, a partir de ferramentas que permitam a reprodução de estudos experimentais, com modificação de parâmetros de interesse.

O método de Monte Carlo é um método matemático utilizado na simulação de problemas. É uma ferramenta utilizada em diversas áreas, em particular em Física Médica. O código de simulação Monte Carlo SIMIND é um exemplo de um método de Monte Carlo, específico para a Medicina Nuclear. Este descreve uma câmara gama padrão e pode ser facilmente modificado para diferentes cálculos ou medições. A partir da alteração e introdução de

parâmetros de interesse e da utilização de várias rotinas disponibilizadas pelo sistema, é possível analisar diferentes condições e assim contribuir para o estudo desta problemática.

#### Objetivo geral da dissertação:

- Estudo e descrição do espectro de energia do  $^{177}\text{Lu}$ , com vista à otimização das condições de aquisição de imagem planar, para efeitos de dosimetria e quantificação.

#### Objetivos específicos da dissertação:

- Aquisição de espectros de fontes lineares de radionuclídeos aplicados nas áreas de diagnóstico e terapia em Medicina Nuclear e análise das principais regiões e fotopicos evidenciados na curva espectral;
- Estudo do espectro de *Bremsstrahlung* sob condições de aquisição específicas, de forma a avaliar a contribuição do efeito para a qualidade de imagem pós terapia;
- Compreender a metodologia de funcionamento, principais ferramentas e rotinas disponibilizadas pelo SIMIND Monte Carlo;
- Reproduzir condições experimentais por simulações SIMIND Monte Carlo, e verificar a confiabilidade no método na simulação de fontes lineares de radionuclídeos com emissão complexa;
- Estudo da componente de *scatter* e contribuição na imagem de Medicina Nuclear.

## 1.2. Estrutura da dissertação

No primeiro capítulo é feita uma breve abordagem à Medicina Nuclear. Pretende-se dar a conhecer os princípios fundamentais da Medicina Nuclear, assim como, enquadrar a pertinência do tema de trabalho. Descreve-se de seguida, o enquadramento do tema no âmbito do Mestrado em Física Médica, os principais objetivos e descrição da estrutura da dissertação.

Para uma perceção mais clara, torna-se importante conhecer e relacionar os fundamentos de natureza física e química em que se baseiam os princípios e mecanismos subjacentes ao projeto. No capítulo 2, pretende-se rever aspetos de física nuclear, radionuclídeos, radioatividade e processos de interação da radiação com a matéria. O capítulo é complementado com uma breve revisão de conceitos de biologia, radiobiologia e interação da radiação com os tecidos, de forma a compreender os princípios biológicos subjacentes à terapia com radiofármacos. De seguida são abordados conceitos associados à terapia com radionuclídeos, com ênfase à PRRT e à sua aplicação em tumores neuroendócrinos.

No capítulo 3 são escritos os materiais e métodos aplicados na dissertação. Inicia-se pela descrição do princípio de funcionamento da câmara gama, um dos principais equipamentos

de aquisição de imagem em Medicina Nuclear, e por uma breve abordagem aos métodos de Monte Carlo, com uma descrição pormenorizada do SIMIND Monte Carlo.

No capítulo 4 são apresentados os resultados experimentais e discussão pormenorizadas dos espetros e imagens adquiridas em câmara gama e simulados por métodos de Monte Carlo. Para cada conjunto de resultados é feita a sua discussão pormenorizada.

A dissertação finaliza no capítulo 5 e 6, com o tecer das principais conclusões do estudo, perspectivas futuras e indicação das referências bibliográficas consultadas.

## Capítulo 2

### Considerações gerais

#### 2.1. Fundamentos de física nuclear, radioatividade e radioisótopos

Toda a matéria é constituída por átomos. Um átomo é a unidade mais pequena de um elemento, e contém todas as suas propriedades químicas. Os átomos combinam-se para formar moléculas e compostos químicos, que por sua vez, se combinam para formar estruturas macroscópicas. Cada átomo é composto por um núcleo compacto com dois tipos de partículas elementares, prótons e neutrões (em conjunto são denominados por nucleões), rodeado por uma nuvem eletrónica extensa, formada por eletrões (*c.f.* tabela 1). Uma vez que existe igual número de prótons e eletrões um átomo, as cargas individuais anulam-se mutuamente e o átomo é eletricamente neutro<sup>(3)</sup>.

Tabela 1: Principais propriedades dos componentes fundamentais do átomo<sup>(11)</sup>.

Partícula	Símbolo	Carga	Massa (amu)*	Massa (kg)	Massa (MeV)**
Eletrão	e <sup>-</sup>	-1	0,000549	$0,9108 \times 10^{-30}$	0,511
Próton	p <sup>+</sup>	+1	1,00728	$1,6721 \times 10^{-27}$	938,78
Neutrão	n	0	1,00867	$1,6744 \times 10^{-27}$	939,07

\*amu= 1 unidade de massa atómica =  $1,66 \times 10^{-27}$  kg=1/12 da massa do carbono-12

\*\* 1 unidade de massa atómica = 931 MeV

O primeiro modelo atómico foi proposto por *Dalton*, em 1808. Este modelo foi progressivamente alterado até ao modelo atómico atual, assente nos princípios da Mecânica Quântica. O núcleo é constituído por prótons e neutrões. O eletrão ocupa uma orbital e o seu comportamento descrito pela equação de onda de *Schrödinger*. Os eletrões na camada mais externa designam-se por eletrões de valência, e condicionam as propriedades químicas do átomo. Os átomos de elementos com o nível de valência preenchido, são quimicamente inertes e possuem uma elevada estabilidade química. Para caraterizar um eletrão no átomo são necessários quatro parâmetros, denominados por números quânticos, que resultam da

resolução da equação de *Schrödinger* ( $n$  - principal;  $l$  - azimutal;  $m_l$  - magnético;  $m_s$  - spin). A forma como os eletrões se distribuem nas orbitais dos átomos baseia-se no Princípio da Energia mínima, segundo o qual essa distribuição deve conferir ao átomo o estado de menor energia possível. De acordo com o Princípio de Exclusão de *Pauli*, cada orbital só pode conter no máximo dois eletrões, com número quântico de spin diferente<sup>(9)</sup>.

Os eletrões podem transitar para órbitas mais externas, ou ser removidos do átomo. A energia necessária para remover um eletrão de uma orbital é denominada por energia de ligação. Quando um eletrão absorve energia, transita de uma órbita mais interna para uma órbita mais externa. Quando ocorre o inverso, dá-se a emissão de energia igual à diferença de energia de ligação entre as duas orbitais<sup>(3)</sup>.

Se um eletrão é removido de uma orbital interna de um átomo, a lacuna é preenchida por um eletrão de uma orbital externa. Durante este processo a energia é libertada, de valor igual à diferença entre as energias de ligação das duas orbitais. Este processo continua até que seja atingido o estado de energia mínima. A energia libertada é libertada sob a forma de radiação eletromagnética, e designa-se por radiação caraterística ou raios-X caraterístico. Esta denominação deve-se ao fato de a radiação emitida ser monoenergética e caraterística de um elemento químico, o que permite identificar o elemento<sup>(3)</sup>.

Um elemento é caraterizado pelo seu número atómico ( $Z$ ), número de protões; e pelo número de massa ( $A$ ), número de protões e neutrões. A notação utilizada para sumarizar a composição atómica e nuclear de um elemento químico  $X$  é  $^A_ZX$ . As espécies nucleares, por vezes, são agrupadas em famílias, com determinadas caraterísticas em comum. Um nuclídeo é caraterizado por uma composição nuclear exata, incluindo o número de massa e atómico. Por exemplo  $^{131}\text{I}$  e carbono-12 são nuclídeos. Nuclídeos que possuem o mesmo  $Z$  são designados por isótopos (e.g. iodo-124, iodo-125 e iodo-131 são isótopos do elemento iodo). Nuclídeos com igual número de massa designam-se por isóbaros. Isótonos são nuclídeos diferentes, que possuem igual número de neutrões<sup>(3,9)</sup>.

Os protões no interior do núcleo são carregados positivamente. Seria de esperar que os núcleos fossem instáveis devido à forte força de repulsão coulombiana entre os protões. Para que tal não ocorra existe uma força contrária que compensa a força de repulsão, denominada por força nuclear forte. A força nuclear forte é uma força atrativa entre quaisquer nucleões, e tem um alcance muito limitado<sup>(9)</sup>.

A estabilidade nuclear relaciona-se com a capacidade de o núcleo manter a sua estrutura natural. A instabilidade nuclear que se verifica em determinados isótopos pode advir de um excesso de protões ou neutrões. Núcleos com grandes diferenças entre os dois componentes são núcleos instáveis, sendo classificados como núcleos exóticos. São produzidos artificialmente em laboratório, uma vez que não se encontram na natureza. Os núcleos instáveis decaem espontaneamente e de forma aleatória para núcleos mais estáveis,

processo denominado por decaimento radioativo<sup>(3)</sup>. Núcleos estáveis estão agrupados em torno de uma linha imaginária, denominada por linha de estabilidade (c.f. figura 1).

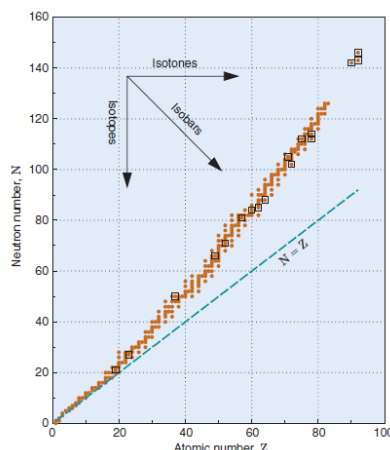


Figura 1: Linha de estabilidade. Número de nêutrons (N) e o número atômico (Z) de núcleos encontrados na natureza. Os núcleos estão agrupados em torno de uma linha imaginária, denominada por linha de estabilidade<sup>(3)</sup>.

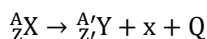
Para elementos leves, com  $A < 20$ , a linha corresponde a  $N \approx Z$ , ou seja, o que corresponde a um número aproximado de nêutrons e prótons. Para elementos pesados, a linha corresponde a  $N \approx 1,5Z$  (aproximadamente 50% de excesso de nêutrons face ao número de prótons). Os núcleos mais pesados são instáveis. A linha de estabilidade termina no bismuto-209 ( $Z=83$  e  $N=126$ ). Os núcleos que não se encontram perto da linha de estabilidade são suscetíveis de serem instáveis. Núcleos instáveis acima da linha de estabilidade estão associados a um déficit de prótons. Contrariamente, os núcleos abaixo da linha de estabilidade têm um déficit de nêutrons. Habitualmente, estes núcleos sofrem processos de decaimento radioativo, que os transformam em núcleos mais próximos da linha de estabilidade<sup>(3)</sup>.

## 2.2. Decaimento radioativo

Após a descoberta da radioatividade por *Henri Becquerel* em 1896, foi observado que alguns elementos perdiam as suas propriedades radioativas. Em 1900, antes da descoberta da estrutura atômica, *Ernest Rutherford* utilizou os termos decaimento e desintegração para descrever este processo<sup>(6)</sup>.

A radioatividade é um processo nuclear que envolve a transformação de um radionuclídeo pai instável, num radionuclídeo filho mais estável, acompanhado da emissão de energia. O decaimento radioativo é um fenómeno aleatório e espontâneo, ou seja, não é possível prever quando é que um determinado núcleo vai decair. O processo de decaimento radioativo pode ser ilustrado por esquemas de decaimento, que representam de forma detalhada a transformação de um radionuclídeo na forma mais estável<sup>(3)</sup>. Também pode ser descrito a partir de equações nucleares, segundo:





onde  ${}^A_Z\text{X}$  representa o radionuclídeo pai,  ${}^A_{Z'}\text{Y}$  o radionuclídeo filho,  $x$  o tipo de radiação emitida e  $Q$  a energia total libertada na transformação nuclear<sup>(6)</sup>. O número de decaimentos por unidade de tempo que ocorrem numa amostra radioativa é proporcional ao número de núcleos radioativos presentes,  $N$ , e a uma constante de decaimento  $\lambda$ , característica de cada radionuclídeo. Assim, a variação do número de núcleos radioativos ao longo do tempo, expressa por  $dN/dt$  é dada pela seguinte expressão<sup>(11)</sup>:

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda \cdot N \Leftrightarrow \frac{dN}{N} = -\lambda \cdot dt \quad \text{Eq. 1}$$

O sinal negativo indica uma diminuição do número de núcleos com o tempo. A lei que regula o modo como decresce uma certa quantidade de substância radioativa em função do tempo, é uma lei geral, denominada por lei do decaimento radioativo, tal que:

$$-\frac{dN}{dt} = \lambda \cdot N \Leftrightarrow -\frac{1}{N}dN = \lambda \cdot dt \Leftrightarrow \int_{N_0}^{N_t} -\frac{1}{N}dN = \lambda \int_{t=0}^t dt \Leftrightarrow \ln \frac{N}{N_0} = -\lambda \cdot t \Leftrightarrow N = N_0 e^{-\lambda t} \quad \text{Eq. 2}$$

onde  $N_0$  é o número de átomos no instante  $t=0$ ,  $N$  o número de átomos radioativos e  $\lambda$ , a constante de decaimento radioativo característica do radioisótopo. A atividade é uma medida da taxa de desintegração nuclear de um determinado radioisótopo, e pode escrita segundo:

$$A = \frac{dN}{dt} = -\lambda N \quad \text{Eq. 3}$$

onde  $A$  é o número de desintegrações por unidade de tempo,  $\lambda$  a constante de decaimento radioativo e  $N$  o número de núcleos radioativos. A constante de decaimento descreve a fração de átomos que decai por unidade de tempo<sup>(3)</sup>. Por exemplo,  $\lambda=0,01 \text{ s}^{-1}$  significa que aproximadamente 1% dos átomos decai por segundo. A interpretação deste valor é aproximada, uma vez que o decaimento radioativo é uma função logarítmica. A atividade de uma amostra é diretamente proporcional à constante de decaimento e o número de átomos radioativos presentes na amostra<sup>(6,11)</sup>.

A radioatividade pode ser expressa por três formas: (1) transformações nucleares por segundo, frequentemente referido como o número de decaimentos ou desintegrações por segundo (dps); (2) unidade tradicional curie (Ci), sendo habitualmente utilizado o milicurie (mCi) e microcurie ( $\mu\text{Ci}$ ); (3) becquerel (Bq). O Sistema Internacional de Unidades (SI) adoptou o becquerel como unidade oficial SI da radioatividade, que se relaciona com o curie através de  $1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq}$ <sup>(6)</sup>.

O tempo de semivida físico ( $T_{1/2}$ ) é definido como o tempo necessário para reduzir a metade a sua atividade inicial, e é característico de cada radionuclídeo. O tempo de semivida e a constante de decaimento são inversamente proporcionais. Matematicamente é expresso por:

$$\frac{N_0}{2} = N_0 \cdot e^{-\lambda \cdot T_{1/2}} \Leftrightarrow \frac{1}{2} = e^{-\lambda \cdot T_{1/2}} \Leftrightarrow \ln 2 = -\lambda \cdot T_{1/2} \Leftrightarrow T_{1/2} = \frac{0,693}{\lambda} \quad \text{Eq. 4}$$

A vida média ( $\tau$ ) é o tempo necessário para o número de núcleos decaia a 1/e do seu valor inicial. Relaciona-se com a constante de decaimento segundo a expressão:

$$\frac{N_0}{e} = N_0 \cdot e^{-\lambda \cdot \tau} \Leftrightarrow \frac{1}{e} = e^{-\lambda \cdot \tau} \Leftrightarrow \tau = \frac{1}{\lambda} \quad \text{Eq. 5}$$

O decaimento do nuclídeo progenitor e do radionuclídeo descendente são descritos por:

$$\frac{dN_d}{dt} = -\lambda_p N_p; \quad \frac{dN_d}{dt} = \lambda_p N_p - \lambda_d N_d \quad \text{Eq. 6}$$

em que  $N_1$  e  $N_2$  são o número de átomos do isótopo ascendente e do isótopo descendente,  $\lambda_1$  e  $\lambda_2$  são as constantes de decaimento do progenitor e descendente. Integrando:

$$N_d = \frac{\lambda_p}{\lambda_d - \lambda_p} N_p^0 (e^{-\lambda_p \cdot t} - e^{-\lambda_d \cdot t}) + N_d^0 \cdot e^{-\lambda_d \cdot t} \quad \text{Eq. 7}$$

em que  $N_p^0$  e  $N_d^0$  são os números iniciais de núcleos ascendentes e núcleos descendentes. A equação anterior representa o crescimento da população de descendentes. A expressão anterior pode ser modificada, sendo referido como a equação de *Bateman*:

$$A_d(t) = \left\{ \left[ A_p^0 \frac{\lambda_d}{\lambda_d - \lambda_p} \times (e^{-\lambda_p \cdot t} - e^{-\lambda_d \cdot t}) \times \text{B. R.} \right] \right\} + A_d^0 e^{-\lambda_d \cdot t} \quad \text{Eq. 8}$$

em que  $A_p^0$  e  $A_d^0$  são as atividades dos radionuclídeos ascendente e descendente, e B.R. é o *branching ratio*, ou seja a razão de decaimento pai e filho de interesse, quando existe mais que um processo de decaimento<sup>(3)</sup>.

Esta equação pode ser aplicada para qualquer relação entre os nuclídeos ascendentes e descendentes. Se um radionuclídeo A dispor de dois tipos de decaimento, a probabilidade de A decair, na unidade de tempo é descrito por  $\lambda = \lambda_1 + \lambda_2$ <sup>(3)</sup>. O estado de equilíbrio entre os radionuclídeos pai e filho pode ser classificado como transiente ou secular (*c.f.* figura 2)

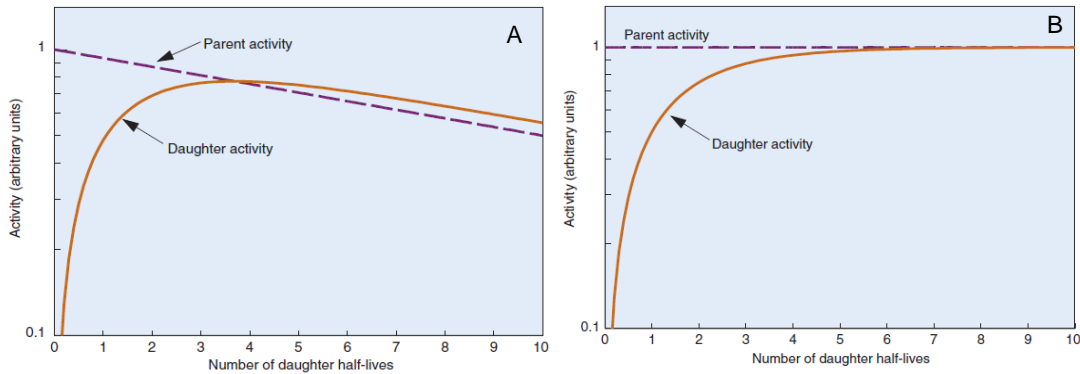


Figura 2: Ilustração do equilíbrio transiente (A) e secular (B)<sup>(3)</sup>.

Quando o  $T_{1/2}$  do progenitor é maior que o do descendente, ou seja,  $\lambda_1 < \lambda_2$ , o equilíbrio designa-se por transiente. A atividade do descendente é maior que a atividade do progenitor. A razão entre as atividades mantém-se constante, a atividade do descendente aparentemente decresce com a vida média do progenitor. Os geradores de molibdénio-99/ $^{99m}\text{Tc}$ , com  $^{99}\text{Mo}$  ( $T_{1/2} = 66 \text{ h}$ )  $\rightarrow$   $^{99m}\text{Tc}$  ( $T_{1/2} = 6 \text{ h}$ ), seguem um equilíbrio transiente (B.R.=0,87). O rácio da atividade progenitor/descendente no equilíbrio transiente é dada por:

$$\frac{A_d}{A_p} = \frac{T_p}{T_p - T_d} \times \text{B. R.} \quad \text{Eq. 9}$$

No equilíbrio secular o  $T_{1/2}$  do ascendente é muito superior que o do descendente. O declínio do ascendente pode ser considerado constante ao longo de várias vidas médias do

descendente. Os geradores de germânio-68/gálio-68 são casos típicos de equilíbrio secular. Neste caso  $\lambda_p \approx 0$ , pelo que a equação anterior pode ser escrita em:

$$A_d(t) \approx A_p^0 (1 - e^{-\lambda_d t}) \times B.R. \quad \text{Eq. 10}$$

### 2.2.1. Decaimento radioativo

Os radionuclídeos podem seguir diferentes tipos de decaimento, de forma a atingir a estabilidade. Existem três processos principais de decaimento radioativo: decaimento por emissão de partículas alfa, transformações isobáricas e transformações isoméricas. A transformação de um radionuclídeo, até ser atingido o estado estável pode envolver mais do que um processo de decaimento<sup>(3)</sup>.

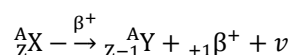
#### 2.2.1.1. Transformações isobáricas

Nas transformações isobáricas os nuclídeos pai e filho são isóbaros, isto é, nuclídeos com igual número de massa e diferente número de prótons e neutrões. Este tipo de transformação pode ocorrer de três formas distintas:

- Decaimento radioativo  $\beta^+$

O decaimento radioativo  $\beta^+$  é característico de nuclídeos instáveis com excesso de prótons (relação  $N/Z$  muito baixa). Os radionuclídeos atingem a estabilidade pela conversão de um próton num neutrão, como emissão de uma partícula  $\beta^+$ . A energia cinética em excesso proveniente do neutrão é partilhada entre a partícula  $\beta^+$  e o neutrino.

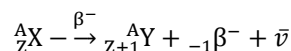
A existência do neutrino foi prevista por *Wolfgang Pauli*, em 1930, embora a sua confirmação tenha sido efetuada anos mais tarde, em 1956 por *Fermi*. O neutrino é uma partícula subatômica leve, caracterizada pela ausência de carga elétrica e praticamente não interage com a matéria. Este processo é descrito em notação padrão por:



O radionuclídeo pai ( ${}^A_ZX$ ) decai para o radionuclídeo filho ( ${}^A_{Z-1}Y$ ) representam elementos químicos diferentes. Assim, o decaimento  $\beta^+$  resulta na transmutação de elementos. O positrão é a antipartícula do eletrão. Após ejeção do núcleo, perde a sua energia cinética através de sucessivas colisões com os átomos da matéria. Percorre uma pequena distância, na ordem dos mm, até encontrar um eletrão, originando a formação momentânea de um positrónio. A reação de aniquilação de um positrão e um eletrão, origina a formação de dois fótons gama de energia 0,511 keV, em resultado da conversão da massa das partículas em energia. Os fótons gama abandonam o local de aniquilação, em direções praticamente opostas.

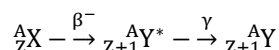
#### ▪ Decaimento radioativo $\beta^-$

O decaimento radioativo  $\beta^-$  é característico de núclídeos instáveis com excesso de neutrões (relação N/Z elevada). Os radionuclídeos atingem a estabilidade pela conversão de um neutrão num próton, como emissão de uma partícula  $\beta^-$ . A energia cinética em excesso proveniente do neutrão é partilhada entre a partícula  $\beta^-$  e o antineutrino, segundo:



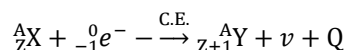
O radionuclídeo pai ( ${}^A_Z\text{X}$ ) decai para o radionuclídeo filho ( ${}^A_{Z+1}\text{Y}$ ) representam elementos químicos diferentes, uma vez que o número atómico é aumentado numa unidade. Tal como no decaimento  $\beta^+$ , resulta na transmutação de elementos.

Em algumas situações, a decaimento por emissão  $\beta^-$  resulta num núcleo em estado excitado com um tempo de vida significativo, denominado por estado metastável. Num estado metastável, o núcleo instável decai para o estado mais estável por emissão gama ( $\gamma$ ). A emissão  $\gamma$  não resulta na transmutação dos elementos. Este processo de decaimento sequencial designa-se por transição isomérica (T.I.), e é representado por:



#### ▪ Captura eletrónica

O processo de captura eletrónica (C.E.) ocorre nem núclídeos instáveis, com uma relação N/Z muito baixa. O núcleo “captura” um dos eletrões orbitais, pertencente à orbital K ( $n=1$ ; ~90%), orbital L ( $n=2$ ; ~10%) e orbital M ( $n=3$ ; ~1%). A expressão geral é descrita por:



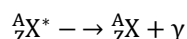
Assim como no decaimento  $\beta^+$ , a captura eletrónica origina uma transmutação de elementos, com formação de isóbaros. Este processo pode resultar num núcleo filho num estado excitado, sendo o excesso de energia libertado sob a forma de radiação  $\gamma$ . Quando o núcleo “captura” um eletrão da camada K, L ou M, o átomo fica num estado excitado, uma vez que se origina uma lacuna na orbital interna. Esta é preenchida por um eletrão de uma orbital mais externa, resultando na emissão de raios-X característicos ou emissão de eletrões de *Auger*.

#### 2.2.1.2. Transformações isoméricas

Nas transformações isoméricas os núclídeos pai e filho são isómeros, isto é, núclídeos com igual número de massa e igual número de prótons. Este tipo de transformação pode ocorrer de duas formas distintas:

#### ▪ Decaimento por emissão gama

O decaimento por emissão gama (emissão  $\gamma$ ) consiste na emissão de fotões  $\gamma$ , sem alteração no número de prótons ou neutrões entre os núcleos pai e filho. Representa uma transição nuclear de um estado excitado para um estado de mais baixa energia, de acordo com a expressão:



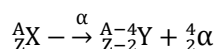
#### ▪ Conversão interna

A conversão interna é um processo alternativo ao decaimento  $\gamma$ . Neste processo o núcleo transfere a energia em excesso para um eletrão orbital (K, L ou M), que é ejetado do átomo. Este eletrão é denominado por eletrão de conversão. O átomo fica num estado excitado e a lacuna é preenchida por um eletrão das orbitais mais externas. O rearranjo eletrónico é habitualmente acompanhado pela emissão de radiação característica ou eletrões de *Auger*.

A conversão interna, tal como o decaimento  $\beta^-$  resulta na emissão de um eletrão. A principal diferença prende-se com as características da partícula emitida. No decaimento  $\beta^-$  os eletrões têm origem no núcleo e são emitidos com um espectro contínuo de energia. Os eletrões de conversão são ejetados do átomo com energia cinética, de valor igual à diferença entre a energia dos raios  $\gamma$  e a energia de ligação do eletrão.

#### 2.2.1.3. Decaimento por emissão de partículas alfa

O decaimento por emissão de partículas alfa (partículas  $\alpha$ ) ocorre principalmente entre elementos muito pesados. No tipo de decaimento, ocorre a emissão de uma partícula  $\alpha$ . Este processo é descrito em notação padrão por:



O decaimento  $\alpha$  resulta na transmutação de elementos, sem formação de isóbaros, ao contrário dos processos acima descritos<sup>(3)</sup>.

### 2.3. Decaimento radioativo

A radiação ionizante pode ser definida como a transferência de energia sob a forma de partículas ou ondas eletromagnéticas, com uma frequência igual ou superior a  $3 \times 10^{15}$  Hz, ou um comprimento de onda igual ou inferior a 100 nm, capaz de produzir iões<sup>(3)</sup>.

A radiação ionizante pode ser classificada em três grupos: partículas neutras (e.g. neutrões); partículas carregadas (e.g. prótons, partículas  $\alpha$  e  $\beta$ ) e radiação eletromagnética (e.g. raios-X e radiação  $\gamma$ ); Os principais mecanismos de transferência de energia são a ionização e a excitação<sup>(3)</sup>.

Fala-se de interação da radiação ionizante com a matéria quando há cedência de energia ao meio envolvente. Este processo é aleatório e depende das características do meio e do tipo de radiação. A radiação pode interagir com a matéria de formas distintas: pode atravessar os átomos sem ceder energia, ou seja, sem interação; pode interagir com o núcleo dos átomos do meio; e pode interagir com os eletrões orbitais do átomo<sup>(12)</sup>.

### 2.3.1. Interação da radiação eletromagnética

Quando a radiação eletromagnética de origem nuclear (radiação  $\gamma$ ) ou de origem extranuclear (raios-X) interage com a matéria, podem ocorrer diversas situações: absorção total, em que toda a energia do fóton incidente é absorvida pelos átomos do meio atravessado; transmissão sem desvio da trajetória, ou seja, o fóton incidente transmite-se através do meio sem que ocorra qualquer interação; dispersão, em que o fóton incidente é desviado da trajetória inicial, podendo ocorrer perda de energia (c.f. figura 3)<sup>(3)</sup>.

A radiação eletromagnética transfere a sua energia à matéria em interações complexas com o núcleo dos átomos e eletrões orbitais. Este processo não origina ionização de forma direta. Resulta na ejeção de eletrões dos átomos, ou na criação de pares eletrão positrão, que por sua vez interagem com o meio. Estas partículas são denominadas por radiação secundária, uma vez que têm origem da interação da radiação primária com a matéria<sup>(3)</sup>.

Os fótons podem interagir com a matéria através de três processos principais: efeito fotoelétrico (predomina para baixas energias), efeito de *Compton* (energias intermédias) e produção de pares (energias elevadas). A probabilidade de interação depende da energia do fóton incidente, do número atómico e densidade do meio (c.f. figura 3).

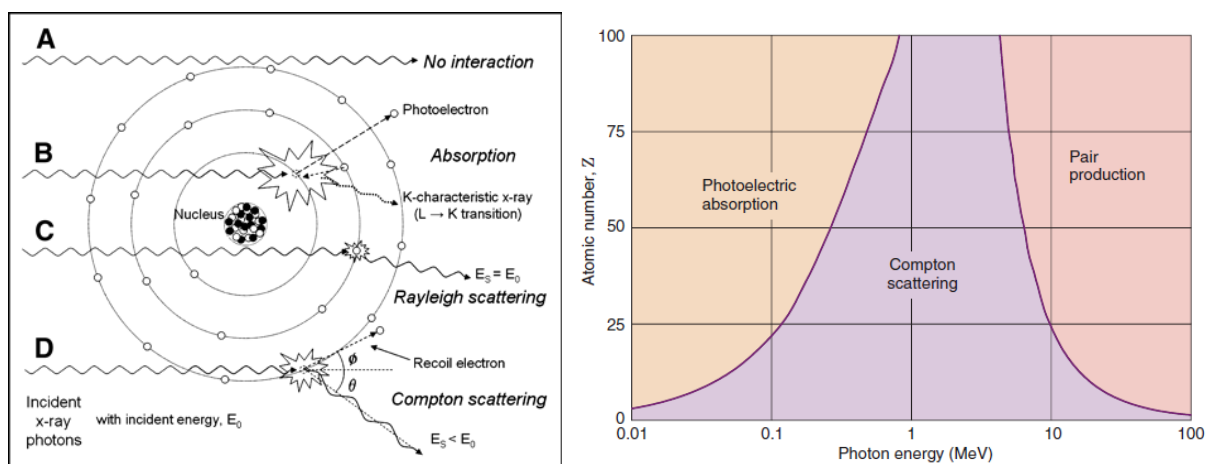


Figura 3: Esquerda - Processos de interação da radiação com a matéria. A - Sem interação; B - Efeito fotoelétrico; C - Dispersão de *Rayleigh*; D - Efeito de *Compton*<sup>(13)</sup>. Direita - Processos de interação da radiação eletromagnética com a matéria predominantes de acordo com a energia e número atómico do meio<sup>(3)</sup>.

#### ▪ Efeito fotoelétrico

O efeito fotoelétrico é um processo de absorção atómico pelo qual o átomo absorve totalmente a energia do fóton incidente. Assim, o fóton incidente desaparece e a energia absorvida é usada para ejetar um eletrão orbital do átomo, denominado por fotoeletrão<sup>(3)</sup>. O efeito fotoelétrico ocorre quando a energia do fóton incidente for igual ou superior à energia de ligação do eletrão. Assim, a energia cinética do fotoeletrão ( $E_F$ ) é igual à diferença entre a energia do fóton incidente ( $E_{Inc}$ ) e a energia de ligação do eletrão ( $E_B$ ), ou seja  $E_F = E_{Inc} - E_B$ .

Este efeito ocorre preferencialmente com os eletrões mais fortemente ligados ao núcleo, isto é, os eletrões das camadas mais internas, como a orbital K ou L.

Com a ejeção do fotoeletrão, o átomo fica num estado de excitação, e sofre um rearranjo dos eletrões periféricos, com preenchimento da lacuna criada pelo fotoeletrão ejetado, por eletrões das camadas superiores. Assim, este processo é acompanhado pela emissão de raios-X característico e/ou pela emissão de eletrões *Auger*<sup>(3,13)</sup>.

A probabilidade de ocorrer efeito fotoelétrico varia de acordo com  $(Z/E)^3$ . Esta aumenta rapidamente com o número atómico do material absorvente (Z), e decresce quando aumenta a energia do fotão incidente (E), sendo a interação dominante para fotões de baixa energia<sup>(13)</sup>.

#### ▪ Dispersão de *Compton*

A dispersão de *Compton* verifica-se quando um fotão interage com um eletrão das camadas mais externas, havendo deflexão e cedência de energia deste para o eletrão, que é ejetado<sup>(3)</sup>.

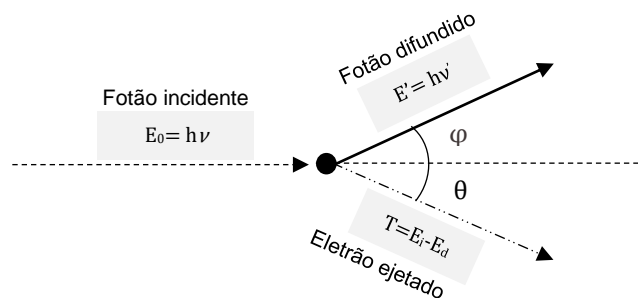


Figura 4: Ilustração do efeito de *Compton* (adaptado de *Cherry et al.*<sup>(3)</sup>).

A relação entre a energia do fotão,  $E_0$ , antes de interagir com o eletrão e a energia do fotão após ser defletido,  $E'$ , para um determinado ângulo  $\varphi$  pode ser deduzida por aplicação do princípio de conservação do momento linear e da lei da conservação de energia (c.f. figura 4). A sua aplicação resulta na expressão:

$$E' = \frac{E_0}{1 + \frac{E_0}{m_e c^2} (1 - \cos \theta)} \quad \text{Eq. 11}$$

De acordo com a equação de efeito de *Compton*, a energia depositada no detetor num evento pode variar de quase zero (para ângulos de dispersão baixos) até um máximo, que corresponde à energia do eletrão para um ângulo de dispersão de  $180^\circ$ <sup>(3)</sup>.

#### ▪ Produção de pares

A produção de pares consiste na interação entre um fotão com energia  $\geq 1022$  keV e o núcleo de um átomo. Como resultado da interação é formado um par de partículas eletrão-positrão, cuja energia cinética corresponde à diferença entre a energia do fotão incidente e os 1022 keV de energia necessários para o criar o par eletrão-positrão<sup>(3)</sup>.

Após emissão, o  $\beta^+$  percorre uma certa distância até encontrar um eletrão do meio e sofrer uma reação de aniquilação. São produzidos dois fotões  $\gamma$  de 511 keV, emitidos simultaneamente em direções opostas<sup>(3)</sup>.

### 2.3.1.1. Atenuação da radiação gama

A aquisição de imagem em Medicina Nuclear é efetuada mediante a deteção da radiação  $\gamma$ . Quando a radiação  $\gamma$  atravessa os tecidos, pode interagir com a matéria por diferentes processos de interação, ou, por uma combinação de processos acima mencionados. Assim, a interação da radiação no meio é um processo crítico, cuja probabilidade de interação depende da energia do fotão incidente, do número atómico e densidade do meio<sup>(3)</sup>.

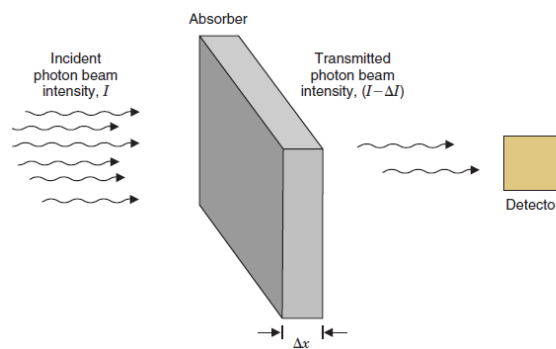


Figura 5: Interação da radiação gama com um material absorvente de espessura  $\Delta x$ <sup>(3)</sup>.

Considerando um feixe de fotões  $I_0$ , que atravessa um material absorvente de espessura  $x$ , a intensidade do feixe transmitido  $I_t$  é dada pela expressão:

$$I_t = I_0 e^{-\mu \cdot x} \quad \text{Eq. 12}$$

O coeficiente de atenuação linear ( $\mu$ ), geralmente expresso em  $\text{cm}^{-1}$ , pode ser dividido em vários componentes de acordo com  $\mu = \tau + \sigma + \kappa$ , onde  $\tau$  é a componente referente ao efeito fotoelétrico,  $\sigma$  corresponde ao processo de dispersão de *Compton* e  $\kappa$  está associado à interação por produção de pares. Este parâmetro diminui com a energia do feixe incidente e aumenta com o número atómico e densidade do meio<sup>(3)</sup>.

### 2.3.2. Interação de partículas carregadas com a matéria e *Bremsstrahlung*

As partículas carregadas perdem a sua energia de uma forma distinta da radiação eletromagnética e neutrões. Um fotão pode atravessar a matéria sem interagir, e consequentemente, sem perder energia. Ou pode interagir sob a forma de diferentes processos, descritos anteriormente. As partículas carregadas, tais como os eletrões, interagem de forma direta com os átomos do meio. Perdem a sua energia em sucessivas colisões inelásticas, à medida que atravessam o meio. Em cada colisão existe a perda de uma



pequena fração de energia da partícula, processo referido como *continuous slowing-down approximations* (CSDA)<sup>(14)</sup>.

Uma partícula carregada pode ser caracterizada por um alcance médio (*pathlength*), característico do tipo de partícula e energia, num meio específico. O poder de paragem (*Stopping Power*),  $S$ , é o parâmetro utilizado para descrever a taxa média de perda de energia por unidade de comprimento do percurso  $x$ , por uma partícula carregada  $Y$  com uma energia cinética  $T$ , quando atravessa o meio de número atómico  $Z$ . O poder de paragem é representado pela seguinte expressão<sup>(14)</sup>:

$$S = \left( \frac{dT}{dx} \right)_{Y,T,Z} \quad \text{Eq. 13}$$

O poder de paragem pode ser caracterizado tendo em conta a densidade do meio ou material atravessado pela partícula carregada (*Mass Stopping Power*). Assim, o poder de paragem é dividido pela densidade  $\rho$ , originando o parâmetro representado por  $S/\rho$  [MeV.cm<sup>2</sup>/g]<sup>(14)</sup>.

A maioria das transferências de energia na matéria é feita à custa dos eletrões. Um eletrão pode interagir com um ou mais eletrões orbitais dos átomos (processos de ionização e/ou excitação) ou com o núcleo dos átomos do meio atravessado (*Bremsstrahlung*). Estas interações são mediadas pela força de *Coulomb* entre o campo elétrico da partícula e o campo elétrico dos eletrões ou núcleos do material. Assim, o poder de paragem total (*Total Stopping Power*),  $S_{Total}$ , consiste na soma de duas componentes: o poder de paragem colisional,  $S_{col}$ , que resulta das interações eletrónicas eletrão-orbital e o poder de paragem radiativo,  $S_{rad}$ , com origem nas interações eletrão-núcleo<sup>(14)</sup>.

#### ▪ Interação colisional

Quando ocorre uma colisão de um eletrão com um eletrão orbital, verifica-se uma repulsão coulombiana que origina uma distribuição da energia cinética entre os eletrões. Esta transferência de energia pode originar excitação, em que o eletrão orbital absorve energia e transita para um estado de energia superior, ou ionização, com ejeção do eletrão e ionização do átomo. Deve notar-se que podem ser emitidos raios-X característicos e/ou eletrões de *Auger* em consequência do rearranjo eletrónico<sup>(3,11)</sup>.

#### ▪ Interação radiativa

Um eletrão pode interagir com o campo elétrico de um núcleo do meio, o que origina um desvio da sua trajetória inicial e perda de parte da sua energia, sob a forma de *Bremsstrahlung*, radiação de frenagem ou radiação de travagem (c.f. figura 6)<sup>(14)</sup>.

A energia dos fótons de *Bremsstrahlung* pode variar entre praticamente 0 (para eventos em que a partícula sofre um ligeiro desvio), até ao valor máximo igual à energia total da partícula incidente (para eventos onde o percurso partícula é praticamente interrompido na colisão),

originando um espectro contínuo de energia. As perdas de energia devidas ao *Bremsstrahlung* aumentam com o número atômico do material e com a energia da partícula<sup>(3)</sup>.

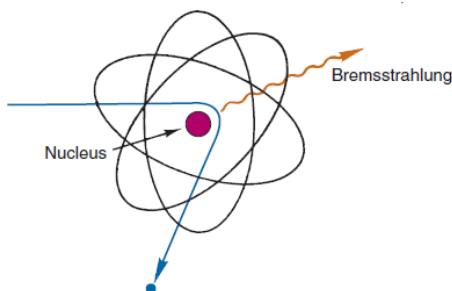


Figura 6: Ilustração do efeito de *Bremsstrahlung*<sup>(3)</sup>.

## 2.4. Radiobiologia e efeitos biológicos da radiação

A célula é a unidade básica estrutural e funcional de todos os organismos vivos. As funções características da célula incluem a replicação do material genético, a síntese de macromoléculas, o consumo de energia e a reprodução<sup>(1)</sup>. O número de células de um tecido é controlado de forma rigorosa. Se existirem problemas na sua função, as células sofrem um processo de morte celular programada, designado por apoptose. São substituídas por células novas, derivadas de precursores que se dividem e diferenciam em células maduras e funcionantes. Assim, a manutenção do número correto de células em qualquer tecido surge de um equilíbrio delicado entre a divisão celular e a apoptose celular<sup>(12)</sup>.

O cancro é uma manifestação do comportamento cultural e pessoal, imposto a uma suscetibilidade hereditária individual<sup>(12)</sup>. A palavra cancro refere-se a tumor maligno, invasivo, e à doença resultante desse tumor. Um tumor é qualquer aumento de volume ou tumefação que envolve tecido neoplásico. Uma neoplasia refere-se ao crescimento anormal de tecido, resultante de uma proliferação celular anormal de tecido. Uma neoplasia pode ser maligna, capaz de se disseminar e agravar, ou benigna, sem tendência para se disseminar e de agravamento pouco provável. Contudo, à medida que o tecido tumoral cresce, este pode comprimir os tecidos adjacentes e alterar a sua função. Os tumores malignos podem disseminar-se por crescimento e expansão local, ou pela formação de metástases, tumores secundários que resultam da separação de células tumorais da neoplasia primária e do seu transporte, através do sistema linfático ou circulatório, para outros locais<sup>(1)</sup>.

O desenvolvimento de tumor é caracterizado por alterações a nível celular, que originam um número excessivo de células, resultante de uma divisão celular descontrolada e diminuição da apoptose celular. Estas alterações derivam de mutações e/ou alterações na estrutura do ácido desoxirribonucleico (ADN) e nos genes que regulam o ciclo celular. As células neoplásicas escapam aos mecanismos de controlo, ignoram os sinais inibitórios e tornam-se autónomas. Caracterizam-se pela ausência de fatores de coesão, pela mobilidade e capacidade de sintetizar enzimas<sup>(12)</sup>.

A radiobiologia é a ciência que estuda a ação da radiação ionizante nas células e tecidos biológicos. Quando um feixe de radiação ionizante interage com um sistema biológico, o primeiro efeito da ação da radiação resulta da transferência da sua energia aos componentes celulares fundamentais, com formação de pares de iões à medida que atravessa a matéria<sup>(12)</sup>. A radiação, ao interagir com as células, pode lesá-las com maior ou menor gravidade. Este tipo de ações pode decorrer por dois mecanismos diferentes: a ação direta e a ação indireta. A ação direta refere-se à interação direta com o ADN, dando origem a quebras nas cadeias de ADN. Como consequência da interação, os átomos podem ser ionizados ou excitados, o que inicia uma sequência de eventos que dão origem a alterações biológicas. Este efeito está associado ao aparecimento de defeitos nas estruturas reprodutivas celulares, como cromossomas, ADN e genes. Estas lesões podem traduzir-se a longo prazo em neoplasias. Na ação indireta, a absorção de energia após a interação pode produzir radicais livres, a partir da água e oxigénio, que por sua vez vão atuar sobre as estruturas celulares. Os radicais livres possuem um eletrão orbital não emparelhado, na camada mais externa, o que lhes confere um alto grau de reatividade química<sup>(12)</sup>.

Os efeitos biológicos podem ser classificados de acordo com o tempo de manifestação, em imediatos e tardios; em função do nível orgânico afetado, em somáticos e hereditários; em função do valor de dose e forma de resposta, em estocásticos e determinísticos<sup>(15)</sup>.

Os efeitos da radiação podem manifestar-se após períodos que variam entre segundos a décadas (período de latência)<sup>(15)</sup>. Os efeitos somáticos ocorrem nas células irradiadas do indivíduo exposto. Os efeitos hereditários ou genéticos resultam das lesões em células reprodutivas, e são transmitidos para as gerações celulares seguintes<sup>(12)</sup>.

Os efeitos estocásticos são efeitos cuja probabilidade aumenta com a dose de radiação. São descritos por curvas dose-resposta sem limite inferior (não *thresholded*)<sup>(15)</sup>. Contrariamente, os efeitos determinísticos são efeitos cuja gravidade aumenta em função do aumento de dose da radiação. Desta forma, pode ser considerada a existência de um limiar, abaixo do qual não se verificam efeitos. São exemplos as cataratas e a síndrome aguda da radiação<sup>(12)</sup>.

Os efeitos biológicos da radiação resultam principalmente em danos no ADN, e podem ser classificados em três grupos distintos: danos letais, danos potencialmente letais e danos subletais. Os danos letais são irreversíveis e irreparáveis, e conduzem à morte da célula; os danos potencialmente letais podem ser reparados se as condições ambientais após irradiação forem modificadas, ou seja, criar um ambiente com condições ótimas ao crescimento celular; danos subletais podem ser reparados em algumas horas, exceto se outros danos subletais forem adicionados antes da recuperação celular, o que conduz ao aparecimento de um dano letal (caraterístico do fracionamento de dose)<sup>(15)</sup>.

O conceito de radiosensibilidade traduz a suscetibilidade de ocorrências de alterações físicas, químicas e biológicas nas células e tecidos biológicos, quando exposto à radiação

ionizante. É característico do tipo de tecido, está diretamente relacionado com a taxa de proliferação celular e é inversamente proporcional ao grau de diferenciação da célula. Estas diferenças são explicadas pelas leis de *Bergonie e Tribondeau*<sup>(15)</sup>. A radiosensibilidade de uma célula é diretamente proporcional à sua atividade reprodutiva e inversamente proporcional ao seu grau de diferenciação. Assim, os maiores danos são observados em células de baixa maturidade e especialização, que se dividem rapidamente. Lesões significativas nas células mais radiosensíveis manifestam-se muitas vezes por sintomas clínicos após exposição (efeitos imediatos), e a longo prazo, pelo aumento do risco de aparecimento de neoplasias (efeito tardio). A presença de oxigénio aumenta a sensibilidade da radiação, uma vez que a interação da radiação com estas moléculas, origina a formação de radicais livres quimicamente ativos<sup>(12,15)</sup>.

Existem diversos modelos de relação dose-resposta teóricos, que sugerem diferentes possibilidades de resposta à exposição à radiação (c.f. figura 7).

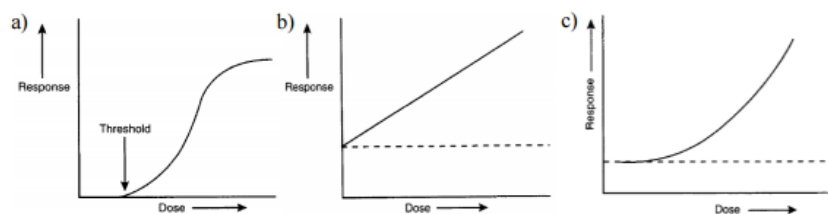


Figura 7: Modelos de curvas de dose-resposta. A - Modelo de curva sigmoide com limiar de dose para início da resposta. B - Modelo *linear no threshold*. C - Modelo *linear-quadratic*<sup>(15)</sup>.

Segundo o modelo *linear-no threshold*, qualquer nível de exposição pode induzir o aparecimento de uma neoplasia. No modelo *linear-threshold* existe um limiar abaixo do qual não se observa efeitos resultante da exposição. Após atingido este limite, os efeitos aumentam linearmente com o aumento da dose. No modelo *linear-quadratic* a resposta para baixas doses tem uma relação linear com o aumento de dose, sendo quadrática para valores de dose elevados. Contrariamente ao modelo anterior, não existe um limiar de dose, para o qual não se observa efeito<sup>(15)</sup>.

## 2.5. Princípios da terapia com radiofármacos

Existe uma série de fatores que contribuem para uma terapia bem-sucedida. São fatores relacionados com o tecido tumoral (e.g. sensibilidade à radiação e a dose absorvida de radiação) e com o radiofármaco, nomeadamente as características químicas e físicas do vetor químico e do radionuclídeo<sup>(5,16)</sup>.

De uma forma geral, um radiofármaco deve ser estável *in vitro* e *in vivo*, uma vez que a quebra de ligações pode originar a formação de novas moléculas, com uma biodistribuição indesejável *in vivo* e uma potencial irradiação de tecidos não alvo<sup>(6)</sup>.

Em terapia, um radiofármaco deve ter uma captação elevada e seletiva pelo tecido tumoral e uma longa retenção neste, de forma a permitir uma terapia interna, seletiva e de duração adequada. É desejável uma rápida localização no órgão alvo, uma metabolização e excreção eficientes<sup>(16)</sup>. Os mecanismos de atuação são diversos. Os radiofármacos podem ser incorporados no ADN dos núcleos das células ou do citoplasma e ligar-se às membranas celulares a partir de recetores celulares ou anticorpos seletivos<sup>(5)</sup>.

Após administração, o radiofármaco é distribuído, metabolizado e eliminado, via excreção urinária ou fecal. A eliminação do sistema sanguíneo e dos tecidos não-alvo deve ser realizada de forma eficiente e no menor período de tempo possível, de forma a reduzir a exposição dos tecidos saudáveis à radiação<sup>(6)</sup>. A eliminação biológica tem um comportamento exponencial, assim como o decaimento radioativo. Cada radiofármaco possui um tempo de semivida biológica característico ( $T_b$ ), definido como o tempo necessário para que o organismo elimine metade do radiofármaco administrado, através de mecanismos biológicos. Num sistema biológico, a eliminação do radiofármaco deve-se ao decaimento radioativo do radionuclídeo e à eliminação biológica do radiofármaco. A semivida efetiva ( $T_e$ ) é descrita em função da semivida física ( $T_{1/2}$ ) e da semivida biológica, segundo a expressão<sup>(6,11)</sup>:

$$\frac{1}{T_e} = \frac{1}{T_{1/2}} + \frac{1}{T_b} \quad \text{Eq. 14}$$

Numa situação ideal, o radiofármaco deve ser produzido por processos simples e rápidos. A disponibilidade de radiofármacos para terapia é fortemente condicionada pelas características físicas do radionuclídeo, uma vez que os radionuclídeos utilizados são na sua maioria produzidos em reator nuclear. Habitualmente, os radiofármacos para terapia, quando recebidos estão prontos a utilizar<sup>(3)</sup>.

A escolha de um radionuclídeo para o desenvolvimento de um radiofármaco para diagnóstico ou terapia em Medicina Nuclear, depende principalmente das suas características físicas, nomeadamente o modo de decaimento, tempo de semivida físico, energia e características das partículas e/ou radiação eletromagnética emitida<sup>(16)</sup>.

Os radiofármacos que se destinam ao diagnóstico têm na sua composição um radionuclídeo emissor  $\gamma$ . É desejável que o radionuclídeo incorporado não emita outro tipo de radiação, como partículas  $\beta^-$  e  $\alpha$ , que contribuem para o aumento de dose de radiação absorvida pelo paciente e uma diminuição da qualidade de imagem<sup>(5,6)</sup>. A maioria dos radionuclídeos usados clinicamente para fins terapêuticos são emissores  $\beta^-$ . As partículas  $\beta^-$  têm um alcance finito e limitado, assim como um elevado valor de Transferência Linear de Energia (LET), grandeza que mede a energia depositada pela radiação por unidade de matéria atravessada. Devido ao elevado LET e da sua capacidade de penetração dos tecidos, a deposição de energia resulta em danos letais irreversíveis e irreparáveis, que conduzem à morte celular e consequente destruição do tecido tumoral<sup>(16)</sup>.

O tempo de semivida físico é um parâmetro essencial na escolha de radionuclídeos para terapia, devendo adequar-se à farmacocinética do radiofármaco e ao tipo do tumor<sup>(4,16)</sup>.

A seleção de um radionuclídeo para terapia é fortemente condicionada pelo alcance das partículas, que deve ser ajustado às dimensões do tecido tumoral. A radiação deve ser distribuída de forma uniforme e homogênea pelo tecido<sup>(4,16)</sup>.

As partículas  $\beta^-$  têm um espectro de energia que varia de 0 até ao valor máximo de energia da partícula. Este valor determina o alcance máximo com que a energia pode ser depositada. As partículas de maior energia estão associadas a alcances médios nos tecidos na ordem de alguns mm, e podem ser úteis para terapia de lesões desta dimensão, como linfomas e nódulos. Importa considerar, que partículas com energia muito elevada podem resultar na baixa deposição de energia no tecido alvo, e conferir uma dose superior no tecido adjacente saudável. As partículas de gama intermédia, têm um alcance inferior, e podem resultar incompleta do tecido alvo, comparativamente a partículas de alcance superior. As partículas de menor energia são potencialmente úteis para alvos microscópicos, de forma a reduzir a possibilidade de danos nos tecidos normais. Assim, a emissão de energia da partícula deve ser compatível com a dimensão da lesão a irradiar, e resultar na irradiação mínima dos tecidos adjacentes ao tumor<sup>(15)</sup>. A tabela 2 ilustra diferentes radiofármacos com interesse em terapia e respetivas características físicas.

Tabela 2: Radiofármacos com interesse em terapia e respetivas características físicas<sup>(6,9,16)</sup>.

Radionuclídeo	$T_{1/2}$	$E_{\text{máx}} \beta^-$ [keV]	Alcance máximo em tecido mole	Emissão gama principal [keV]
Iodo-131 ( $^{131}\text{I}$ )	192 h	806	2,0 mm	364 (81,2%)
Lutécio-177 ( $^{177}\text{Lu}$ )	161 h	498	1,7 mm	113 (6,2%), 208 (10,4%)
Fósforo-32 ( $^{32}\text{P}$ )	343 h	1,71	7,9 mm	-
Rénio-186 ( $^{186}\text{Re}$ )	91,6 h	1069	4,5 mm	137 (8,6%)
Rénio-188 ( $^{188}\text{Re}$ )	16,9 h	2120	11,0 mm	155 (14,9%)
Ytrio-90 ( $^{90}\text{Y}$ )	64,1 h	2,27	12,0 mm	-
Estrôncio-89 ( $^{89}\text{Sr}$ )	50,5 h	1490	7,0 mm	0,909 (0,10%)
Samário-153 ( $^{153}\text{Sm}$ )	46,3 h	808	2,5 mm	103 (28,3%)
Rádio-223 ( $^{223}\text{Ra}$ )	273 h	Decaimento $\alpha$ (95%)	<0,1 mm	100 a 1270 (1,1%)

As partículas  $\beta^-$  têm um poder de penetração na ordem dos milímetros. Comparativamente, as partículas  $\alpha$ , cuja deposição de energia ocorre na proximidade do local de emissão, detêm um poder de penetração inferior a 100  $\mu\text{m}$ . Esta característica associada ao LET elevado das partículas  $\alpha$  tem vindo a suscitar interesse na sua utilização em terapia. Contudo, apesar de existirem mais de 100 radionuclídeos emissores  $\alpha$ , a maioria apresenta tempos de semivida

físicos demasiado longos, incompatíveis com aplicações *in vivo* e de difícil produção. Recentemente, os radionuclídeos emissores de eletrões *Auger* também começaram a ser considerados para terapia. Os eletrões *Auger* são eletrões de baixa energia (energia típica de 20-100 keV) e de baixo poder de penetração. No entanto, à exceção de um radionuclídeo  $^{223}\text{Ra}$ , todos os radionuclídeos aprovados para uso clínico como agentes terapêuticos em Medicina Nuclear são emissores  $\beta$ .<sup>(4-6,16)</sup>

O decaimento  $\beta$  pode ser acompanhado pela emissão  $\gamma$ . Os raios  $\gamma$  não contribuem para a eficácia da terapia, mas sim para a irradiação e aumento da dose absorvida nos tecidos saudáveis. Contudo, a energia de emissão gama pode ser adequada para a aquisição de imagem, o que pode constituir uma vantagem, uma vez que permite visualizar a distribuição *in vivo* do radiofármaco e estudos de dosimetria<sup>(16,17)</sup>.

## 2.6. Terapia de tumores neuroendócrinos

Os tumores neuroendócrinos abrangem um vasto grupo de neoplasias, derivadas de células neuroendócrinas com origem embrionária comum na crista neural. Podem ser localizados em diferentes glândulas (e.g. hipófise, tireoide, paratiroide e medula adrenal), assim como em células difusas distribuídas pelo corpo (e.g. pulmão, timo, pâncreas, trato gastrointestinal, trato genito-urinário, trato biliar e pele). São potencialmente malignos, de crescimento lento e bem diferenciados<sup>(18)</sup>. Entre as características destes tumores, destaca-se a expressão de recetores e transportadores específicos, e a capacidade de sintetizar hormonas e peptídeos, o que torna o seu comportamento muito variável<sup>(19)</sup>.

A sua terapêutica implica o conhecimento, com a maior exatidão possível, da localização e extensão do tumor primário e metástases regionais e distantes<sup>(20)</sup>. Atualmente estão disponíveis diversas técnicas de diagnóstico com utilidade no estudo destes tumores. Envolvem o doseamento dos marcadores plasmáticos específicos ou os seus metabolitos urinários, radiologia convencional, Tomografia Computadorizada (CT), Ressonância Magnética (RM), endoscopia, entre outros<sup>(19)</sup>.

Os mecanismos que estão na base de captação dos radiofármacos determinam a sua aplicabilidade clínica. No estudo de tumores neuroendócrinos pode ser efetuado a partir de diferentes radiofármacos, dirigidos a múltiplas funções e alvos celulares. Além dos recetores de superfície e antígenos específicos, pode ser explorada a atividade metabólica das vias bioquímicas envolvidas na síntese de neuroaminas, hormonas e péptidos. Em Medicina Nuclear a avaliação dos tumores neuroendócrinos é efetuada com recurso à Cintigrafia com  $^{123}\text{I}$ -MIBG ou  $^{131}\text{I}$ -MIBG, cintigrafia com análogos da somatostatina e por PET/CT<sup>(19)</sup>.

Embora a incidência de tumores neuroendócrinos seja baixa, comparativamente aos tumores de maior prevalência, como mama e próstata, tem se verificado um aumento nos últimos

anos<sup>(20)</sup>. Na maioria dos casos, os tumores são detetados em estado avançado, metastáticos e inoperáveis. Nestes casos, a ação dos tratamentos convencionais é limitada. Por este motivo há o interesse em encontrar terapias dirigidas, que permitam prolongar a sobrevida dos pacientes, melhorem a sintomatologia e promovam uma melhor qualidade de vida associada a uma diminuição dos efeitos adversos<sup>(20,21)</sup>. A terapia com  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE é uma opção terapêutica relativamente recente, administrada em pacientes com neoplasias diferenciadas, metastáticas e inoperáveis. Consiste na administração de análogos da somatostatina, com uma elevada afinidade e especificidade para os recetores da somatostatina (SSTR) expressos pelas células neoplásicas, radiomarcados com um radionuclídeo emissor  $\beta^{-}$ <sup>(22)</sup>.

### 2.6.1. Análogos da somatostatina

O desenvolvimento de radiofármacos específicos para a deteção de tumores centrou-se inicialmente na marcação de anticorpos e respetivos fragmentos com diferentes radionuclídeos (e.g.  $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ , gálio-67 ( $^{67}\text{Ga}$ ), índio-111 ( $^{111}\text{In}$ ) e  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Um anticorpo é uma molécula proteica, produzida em resposta a um estímulo molecular ou a um agente invasor, designado por antigénio. As células tumorais expressam à sua superfície antigénios específicos, que podem ser alvejados por anticorpos específicos, marcados com radionuclídeos. Contudo, os resultados obtidos foram bastantes desanimadores, devido à farmacocinética desfavorável, com uma depuração sanguínea lenta devido ao peso molecular das proteínas; acumulação limitada no alvo, o que origina uma razão alvo/fundo reduzida; distribuição heterogénea dos antigénios na superfície do tecido tumoral; e a inacessibilidade das macromoléculas às células neoplásicas no interior dos tumores<sup>(6)</sup>.

Numa tentativa de superar algumas das limitações associadas ao uso de anticorpos, foram desenvolvidos anticorpos monoclonais específicos para um determinado antigénio e pequenos péptidos marcados<sup>(6)</sup>. Os peptídeos têm um papel importante na regulação do crescimento, função e da comunicação intercelular. Apresentam um conjunto de potenciais vantagens, nomeadamente uma afinidade superior para os recetores, comparativamente a anticorpos e respetivos fragmentos; tolerância a condições químicas mais agressivas, quer na modificação do péptido ou na sua marcação; uma farmacocinética mais favorável, associada a uma depuração sanguínea mais rápida, uma maior fixação no alvo e razão alvo/fundo. Por outro lado, os péptidos estão associados a um rápido metabolismo enzimático, por ação de proteases endógenas; e uma possível alteração da imunoreatividade por introdução de ligandos bifuncionais e do radionuclídeo<sup>(6,23)</sup>.

O desenvolvimento de péptidos marcados para aplicações de diagnóstico e terapia é uma área de investigação muito ativa. A maioria dos tumores neuroendócrinos sob expressam os SSTR, proteínas que se encontram na membrana celular<sup>(24)</sup>. A somatostatina é um péptido



cíclico com 14 aminoácidos, importante na regulação das células neuroendócrinas. Na pituitária atua como inibidor da secreção da hormona do crescimento, da hormona adrenocorticotrópica (ACTH) e hormona estimulante da tiroide (TSH). Atua no trato gastrointestinal e pâncreas, na regulação da secreção de insulina, gastrina e glucagon<sup>(6)</sup>.

Os recetores da somatostatina encontram-se presentes, em menor ou maior concentração, nos tumores cujas células neoplásicas sejam provenientes de tecidos com contenham estes recetores, como o pâncreas endócrino e trato gastrointestinal. A potencial utilidade da somatostatina para a deteção e terapia de tumores neuroendócrinos é explicada pelo facto deste tipo de tumores apresentarem uma densidade de recetores superior aos tecidos normais<sup>(25)</sup>. Foram identificados 5 subtipos de recetores da somatostatina (SSTR1-5). Pertencem à família dos recetores acoplados à proteína G e têm vários efeitos sistémicos intracelulares<sup>(6)</sup>. Embora os tumores neuroendócrinos expressem os vários subtipos de recetores, o SSTR2 apresenta habitualmente uma maior densidade, sendo fundamental que os radiofármacos usados na prática clínica apresentem elevada afinidade para este subtipo<sup>(19,24,25)</sup>.

A marcação da somatostatina não tem muito interesse para o desenvolvimento de radiofármacos, uma vez que este péptido possui uma semivida biológica curta (na ordem dos 1 a 3 minutos), após administração, sendo degradado e eliminado rapidamente pelo sistema biológico. Para ultrapassar a rápida degradação metabólica da somatostatina, foram desenvolvidos péptidos análogos mais resistentes<sup>(24,25)</sup>. No seu desenvolvimento foi tido em conta que a estrutura cíclica do péptido é essencial na sua atividade biológica, e que as proteases atuam essencialmente entre os aminoácidos 8 e 9 da somatostatina<sup>(6)</sup>.

O octreótido (Tyr3-octreótido) é um péptido cíclico de 8 aminoácidos, introduzido em 1980, que mantém a atividade biológica da somatostatina. Contudo tem uma semivida biológica bastante superior<sup>(20)</sup>. As primeiras tentativas de marcação do octreótido, para o desenvolvimento de radiofármacos específicos para deteção tumoral, foram efetuados com  $^{123}\text{I}$ <sup>(22)</sup>. O [ $^{123}\text{I}$ -Tyr<sup>3</sup>]-octreótido apresentava algumas limitações, nomeadamente, a excreção hepatobiliar, o que dificultava a deteção de eventuais lesões abdominais e a degradação *in vivo* e a semivida relativamente curta do radionuclídeo<sup>(24)</sup>. As limitações deste radiofármaco foram ultrapassadas com a introdução do  $^{111}\text{In}$ -pentatreótido ( $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreótido ou *Octreoscan*) e  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreótido ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-[Tyr<sup>3</sup>]-octreótido ou *NeoSpect*)<sup>(22)</sup>. O  $^{111}\text{In}$ -pentatreótido foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), em 1994, como agente de diagnóstico de tumores neuroendócrinos<sup>(24)</sup>.

A afinidade de ligação com os diferentes recetores da somatostatina é afetada por alterações subtis na estrutura do quelante, pelo uso de um radionuclídeo ou peptídeo diferente. Tendo como base este princípio, foram introduzidos os análogos da somatostatina modificados. O quelante DTPA foi substituído pelo quelante DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-

1,4,7,10-tetra-acético), que permite um melhor acoplamento do radionuclídeo e do análogo da somatostatina<sup>(21,22)</sup>. A utilização do ligando DOTA permitiu a ligação com íons metálicos trivalentes, o que permitiu a marcação estável com  $^{90}\text{Y}$  e  $^{177}\text{Lu}$ , assim como o desenvolvimento de novos radiofármacos de elevado potencial para terapia de tumores neuroendócrinos<sup>(21)</sup>. Atualmente são utilizados diferentes análogos da somatostatina, nomeadamente o [DOTA, Tyr3]-octreótido (DOTATOC), o [DOTA, Tyr3]-octreotate (DOTATATE) e o [DOTA, Try3]-octreotato (DOTANOC). As principais diferenças entre os análogos dizem respeito à afinidade de ligação para os vários tipos de recetores (*c.f.* figura 7)<sup>(21)</sup>.

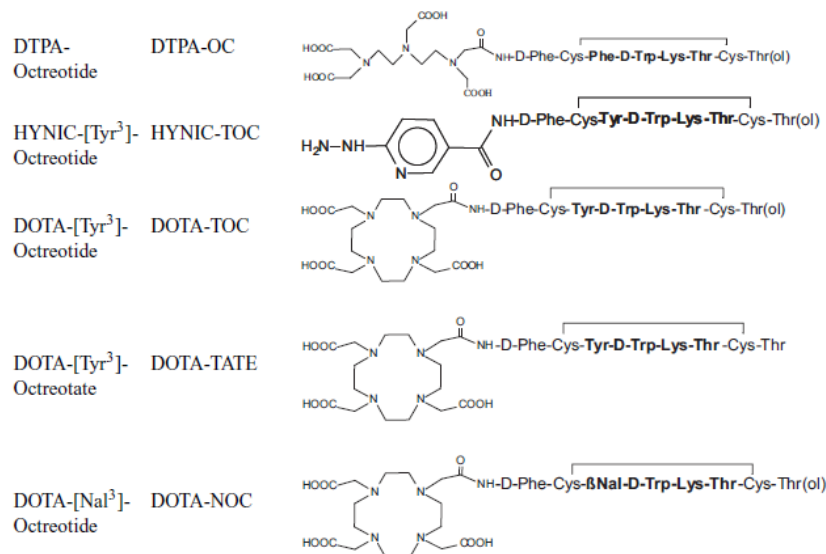


Figura 8: Estrutura química dos vários tipos de análogos da somatostatina<sup>(21)</sup>.

O DOTATOC possui uma elevada afinidade para SSTR2, mas uma afinidade inferior para os SSTR3 e SSTR5. O DOTATATE mostra uma afinidade 6-9 vezes superior para SSTR2 que o DOTATOC. Contudo revela uma afinidade inferior para SSTR3 e SSTR5<sup>(20)</sup>.

### 2.6.2. Peptide Receptor Radionuclide Therapy

A terapia PRRT é uma opção terapêutica relativamente recente, administrada em pacientes com neoplasias neuroendócrinas metastáticas e inoperáveis. Consiste na administração de análogos da somatostatina, com uma elevada afinidade e especificidade para os SSTR expressos pelas células neoplásicas, marcados com um radionuclídeo. Estudos recentes mostram um aumento significativo da sobrevivência e qualidade de vida de pacientes submetidos a esta terapia, e em alguns casos, uma redução da dimensão do tumor, possibilitando a sua remoção cirúrgica<sup>(20)</sup>.

No início dos anos 90, tiveram início os primeiros tratamentos com análogos da somatostatina radiomarcados, com o radiofármaco  $^{111}\text{In}$ -pentatreótido. Os primeiros estudos referiram resultados promissores no controlo sintomático da doença. Contudo, as remissões parciais

eram raras, e verificou-se toxicidade grave num elevado número de casos, com supressão da medula óssea, síndrome mielodisplásico, insuficiência renal e toxicidade hepática transitória<sup>(20,22)</sup>. A terapia com  $^{111}\text{In}$ -pentatreótido não mostrou os melhores resultados, em termos de regressão e diminuição do volume tumoral, em parte devido às características físicas do  $^{111}\text{In}$ . A baixa energia das partículas  $\beta^-$  está associada a um alcance da ordem dos mm e a uma baixa penetração em tecido, o que condiciona a sua aplicação neste tipo de tumor<sup>(22)</sup>. O radionuclídeo  $^{111}\text{In}$  foi substituído pelo  $^{90}\text{Y}$ , e anos mais tarde pelo  $^{177}\text{Lu}$ . As partículas  $\beta^-$  de energia máxima de 2,27 MeV, têm um alcance em tecido mole na ordem dos 12 mm, sendo considerado promissor para o tratamento de tumores mais volumosos. Com o análogo da somatostatina, [DOTA, Tyr3]-octreótido, inicialmente aplicado em diagnóstico, foi desenvolvida uma nova geração de radiofármacos para PRRT. O  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC foi usado pela primeira vez em 1996, em *Basel*, na Suíça. Os bons resultados obtidos desencadearam grandes expectativas quanto ao seu potencial terapêutico, em tumores neuroendócrinos<sup>(20)</sup>. De uma forma geral, na seleção de pacientes para realização da terapia PRRT é feito um diagnóstico prévio que envolve a realização de cintigrafia de recetores da somatostatina, com o  $^{111}\text{In}$ -Pentatreótido e/ou  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-conjugado. Estas, permitem a localização e avaliação da expressão de receptores da somatostatina nas diversas lesões, assim como quantificação dessa expressão (através da determinação do SUV - *standardized uptake value*) em estudos de PET/CT. Os tumores com uma expressão de recetores elevada são melhores candidatos para terapêutica. O protocolo envolve 1 a 5 ciclos de tratamento, com administração endovenosa de uma atividade de 2,78-7,4 GBq (75-200 mCi), variável de acordo com o radiofármaco, em regime de ambulatório<sup>(20,22)</sup>. Os análogos da somatostatina fria devem ser descontinuados antes da terapia, uma vez que podem competir com o radiofármaco, diminuindo a sua captação celular. O radiofármaco deve ser administrado por uma equipa de profissionais de saúde devidamente treinados e em conformidade com a legislação nacional e regulamentação local. Os pacientes devem ser devidamente informados dos riscos e dos principais cuidados após administração do radiofármaco<sup>(20)</sup>. A tabela 3 resume as características dos regimes de tratamento, de acordo com o radiofármaco aplicado.

Tabela 3: Características dos regimes de tratamento da terapia com análogos da somatostatina<sup>(20)</sup>.

Caraterísticas	Radiofármaco	
	$^{90}\text{Y}$ -DOTATATE / $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC	$^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE / $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC
Atividade administrada	3,7 GBq (100mCi)/m <sup>2</sup> de superfície corporal 2,78-4,44 GBq (75-120 mCi)	5,55-7,4 GBq (150-200 mCi)
Número de ciclos	2-4	3-5
Tempo entre ciclos	6-12 semanas	6-12 semanas

Previamente ao início da terapia é avaliada a função renal do paciente. É essencial que esta não esteja comprometida, uma vez que o radiofármaco é maioritariamente eliminado por via urinária. A eliminação está associada à irradiação do trato urinário, pelo que há a necessidade de monitorizar a função renal antes, durante e após a terapia. Em conjunto com a medula óssea, os rins são os principais órgãos críticos em PRTT, em particular quando se utiliza o  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC. A reabsorção tubular proximal do peptídeo radiomarcado e a sua retenção no interstício renal, resulta na irradiação renal. A nefrotoxicidade pode ser agravada por fatores de risco, como hipertensão renal e diabetes *mellitus*. De forma a prevenir a ocorrência de efeitos adversos é feita uma infusão de aminoácidos para proteção renal, como a lisina e arginina, para inibir a reabsorção tubular do peptídeo. A sua administração origina uma redução significativa da dose absorvida renal, que pode variar entre 9% a 53%<sup>(20,22,26)</sup>.

Os efeitos colaterais de PRRT são geralmente leves e relacionados com a administração de aminoácidos e do radiofármaco. Efeitos como náuseas, dor de cabeça e vômitos são os principais efeitos registados, e na maior parte dos casos, estão associados à acidose metabólica induzida pela administração de aminoácidos e ao desequilíbrio de eletrólitos. A libertação repentina de hormonas e a estimulação dos respetivos recetores, pode originar a manifestação clínica das síndromes características do tumor, sendo recomendada a monitorização dos sinais vitais antes e após a infusão do radiofármaco em pacientes sintomáticos, assim como a intervenção terapêutica adequada<sup>(20)</sup>.

Após a terapia deve ser efetuada a avaliação da função renal. A contagem completa das células sanguíneas deve ser realizada a cada 2-4 semanas. Os testes de função renal e hepática devem ser analisados antes de iniciar um novo ciclo de terapia. Após uma avaliação clínica cuidadosa, os pacientes com valores sanguíneos inferiores ao indicados para o primeiro ciclo, devem receber uma atividade inferior e/ou prolongar o intervalo até ao ciclo seguinte. Em casos graves, a interrupção da terapia deve ser considerada. A avaliação da resposta ao tratamento inclui a análise da sintomatologia e o estudo morfológico e funcional, através de técnicas de imagem como CT, RM, SPECT/CT e PET/CT. Após terapia são adquiridas imagens de forma a avaliar a captação e localização do radiofármaco<sup>(20)</sup>.

## 2.7. Dosimetria

A terapia com radiofármacos é uma alternativa atraente face a outras modalidades terapêuticas<sup>(5)</sup>. Devido à elevada atividade administrada durante as sessões de terapia, é importante avaliar e quantificar a distribuição da atividade e a respetiva dose aferida pelas estruturas biológicas. A dosimetria fornece informações que permitem otimizar a atividade administrada ao tumor, de forma a maximizar a dose recebida pelas células neoplásicas, e

minimizar a dose recebida por tecidos saudáveis, em particular os rins e medula óssea, designados por órgãos de risco<sup>(20,27)</sup>.

A dose absorvida média,  $D_T$ , permite medir a energia depositada pela radiação ionizante por unidade de massa de um determinado material. Considerando um órgão ou tecido T,  $D_T$  é determinada através da seguinte expressão:

$$D_T = \frac{1}{m_T} \int D \, dm \quad [J \cdot kg^{-1}] \quad \text{Eq. 15}$$

Em que  $m_T$  é a massa do tecido ou órgão T e D é a dose absorvida no elemento de massa  $dm$ . A unidade de dose absorvida é o *Gray* (Gy). Tradicionalmente era utilizado o *radiation absorbed dose* (rad). A relação entre as duas unidades é dada por  $1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad}^{(3)}$ .

A determinação da dose recebida por um paciente em Medicina Nuclear é complexa, uma vez que é necessário aplicar conceitos de dosimetria interna. Para estudar este tema, foi criado o *Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee*, que estabeleceu normas e desenvolveu ferramentas úteis no cálculo das doses recebidas<sup>(27)</sup>.

O comité MIRD tem como principais objetivos desenvolver e publicar métodos de cálculo de dose associados à administração de radiofármacos; compilar e disseminar informação de suporte a estes cálculos; desenvolver e publicar *software* de cálculo; avaliar e publicar informação referente à dosimetria de novos radiofármacos<sup>(27)</sup>.

### 2.7.1. Bases físicas de dosimetria interna

A medição da dose absorvida por um determinado órgão no seguimento da administração de um radiofármaco é difícil devido à complexidade, em termos geométricos, físicos e fisiológicos, associados ao órgão alvo e estruturas biológicas circundantes. Para estimar a dose absorvida, recorre-se habitualmente a métodos de simulação por Monte Carlo<sup>(28)</sup>.

Os cálculos MIRD assumem que a atividade se distribui homogeneamente no órgão alvo. O cálculo pode ser decomposto em duas partes<sup>(29)</sup>:

#### Parte A

São feitas suposições que visam modelar a distribuição do radiofármaco no corpo humano, tendo em conta o período de semivida físico do radionuclídeo e a semivida fisiológica do radiofármaco. Neste caso, recorre-se a um método de Análise de Compartimentos. Este consiste em dividir o sistema fisiológico numa série de compartimentos, definidos tendo em conta a anatomia e/ou fisiologia e/ou as propriedades químicas e físicas de cada. Assume-se que a biodistribuição do radiofármaco é homogénea em cada compartimento. Em alternativa, pode-se utilizar medições feitas com uma câmara gama, com o intuito de determinar a atividade (biodistribuição do radiofármaco) em cada órgão, ao longo do tempo<sup>(29)</sup>,

Em ambas as opções, importa determinar a atividade cumulativa nesse órgão (até ao tempo  $t'$ ), descrita por  $\tilde{A}_s$  (c.f. figura 9). Este processo pode ser feito a partir da integração, ao longo

do tempo, dos valores da atividade instantânea num órgão  $s$ ,  $A_s$ , considerando intervalos de tempo tão pequenos quanto possível, segundo<sup>(29)</sup>:

$$\tilde{A}_s(t') = \int_0^{t'} A_s(t) dt \quad \text{Eq. 16}$$

Importa salientar que a atividade inicial num órgão  $s$ ,  $A_{0,s}$ , geralmente, não corresponde à atividade administrada,  $A_{\text{adm}}$ , mas sim a:

$$A_{0,s} = A_{\text{adm}} \times g_s \quad \text{Eq. 17}$$

em que  $g_s$  representa a fração de atividade administrada que se vai fixar no órgão  $s$ <sup>(29)</sup>.

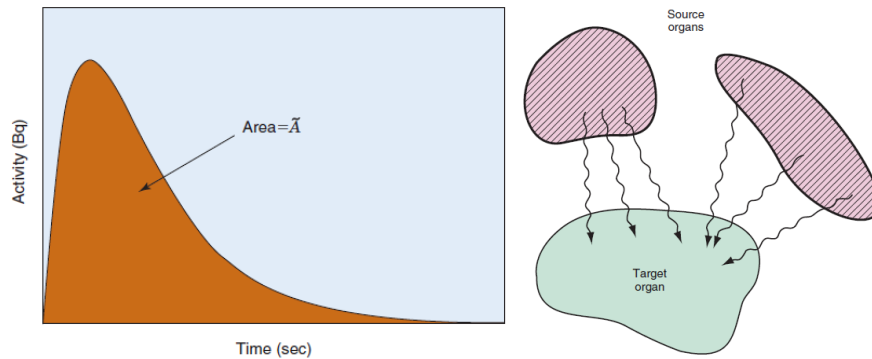


Figura 9: Esquerda - Curva hipotética de atividade vs tempo da atividade num determinado órgão alvo (equivalente à atividade cumulativa); Direita - Dose absorvida entregue a um órgão alvo proveniente de diferentes órgãos fonte<sup>(3)</sup>.

## Parte B

A dose absorvida por um órgão alvo  $t$ ,  $D_T$ , é calculada somando as contribuições das doses dos diferentes órgãos fonte ( $s$ , órgão que contém o material radioativo) para o órgão alvo ( $t$ , órgão onde a dose absorvida é calculada), através da expressão:

$$D_T = \sum_s \tilde{A}_s(t') S(t \leftarrow s) \quad \text{Eq. 18}$$

em que  $S(t \leftarrow s)$  representa a dose absorvida no órgão alvo  $t$ , por unidade de atividade do radionuclídeo (distribuído homogeneamente) no órgão fonte  $s$  (c.f. figura 9). A determinação do fator  $S(t \leftarrow s)$  é a parte que gera mais dificuldades no método MIRD<sup>(29)</sup>. Apesar dos valores de  $S(t \leftarrow s)$  serem tabelados, importa perceber a forma como são obtidos:

$$S(t \leftarrow s) = \frac{E \cdot f(t \leftarrow s)}{m} \quad \text{Eq. 19}$$

Em que  $E$  é uma medida da energia total associada a cada tipo de radiação, sendo dependente do esquema de decaimento. A fração de dose emitida pelo órgão  $s$  e absorvida pelo órgão  $t$  é dada por  $f(t \leftarrow s)$ . No caso de partículas  $\beta^-$ , o fator  $f(t \leftarrow s) = 0$ , uma vez que se assume a deposição de energia local dos eletrões, a não ser que  $t=s$ , assim  $f(t \leftarrow s) = 1$ . No caso da radiação gama, o cálculo é mais complexo, uma vez que este fator depende da energia do radionuclídeo e de fatores geométricos, fisiológicos e físicos. A massa do órgão alvo é representada por  $m$ <sup>(29)</sup>.

O método MIRD apresenta um conjunto de limitações, nomeadamente: os órgãos são representados por figuras geométricas fixas e não tomam em consideração as diferenças entre pacientes; assume-se que a atividade está uniformemente distribuída em cada órgão; são utilizados fantasmas padrão; não se consideram os efeitos que ocorrem a nível molecular e celular; cada órgão é assumido como sendo homogéneo em termos de densidade e composição; as contribuições de radiação de *Bremsstrahlung* são ignoradas, assim como os fótons de baixa energia e radiação secundária<sup>(27)</sup>.

O software MIRDOse, desenvolvido em 1990, foi o primeiro método computacional para cálculo de estimativas de dose absorvida para radionuclídeos usados em Medicina Nuclear. Tem como base o modelo MIRD e possui uma série de bibliotecas que permitem o cálculo de dose para indivíduos de diferentes idades e características. Para calcular a dose absorvida no MIRDOse é necessário que o utilizador forneça dados de entrada que descrevam a biocinética de um determinado radiofármaco. Estes modelos mudam frequentemente, à medida que novas informações se tornam disponíveis<sup>(29)</sup>.

O software Olinda/EXM, acrónimo de *Organ Level Internal Dose Assessment/Exponential Modeling*, foi projetado como uma atualização do MIRDOse. Baseado na metodologia MIRD, o OLINDA/EXM inclui um fantoma que permite calcular a modelagem cinética e a dose absorvida de radiação nos diferentes órgãos do corpo, devido à administração de radiofármacos<sup>(29)</sup>.

## Capítulo 3

### Materiais e métodos

A realização de simulações Monte Carlo e medidas experimentais envolve a definição de um conjunto de procedimentos que devem ser realizados com rigor para assegurar a consistência e análise de dados. Neste capítulo descreve-se a instrumentação necessária e os procedimentos que foram seguidos na realização da componente prática do presente trabalho. Esta foi realizada no Serviço de Medicina Nuclear do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE (IPO-Porto).

#### 3.1. Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Único

Em Medicina Nuclear o principal objetivo é a obtenção de uma imagem da biodistribuição de um radiofármaco. Este objetivo é atingido a partir da deteção da radiação emitida pelo radionuclídeo, através de detetores de radiação externos<sup>(6)</sup>.

A câmara gama é um sistema de deteção de radiação desenvolvido por *Hal Anger* em 1958. É constituída por um colimador, um cristal de cintilação, tubos fotomultiplicadores (PMT), analisadores de altura de pulso e circuitos lógicos. O princípio de funcionamento de uma câmara gama pode ser descrito através de uma cadeia de acontecimentos que têm início na desintegração nuclear de um radionuclídeo, deteção dos fótons gama no cristal de cintilação e formação de um sinal elétrico, ao nível dos tubos fotomultiplicadores, que permite a formação de imagem útil no diagnóstico de diversas patologias. É de suma importância que o desempenho de todo o equipamento seja viável e exato. Para tal é essencial que o sistema esteja a funcionar corretamente e dentro os parâmetros estipulados pelo fabricante, de forma a garantir a qualidade e fidelidade das imagens adquiridas<sup>(3,9)</sup>.

##### 3.1.1. Constituintes do equipamento e princípio de funcionamento

O colimador é uma estrutura de chumbo de espessura variável que apresenta a mesma dimensão que o cristal de cintilação. É constituído por orifícios dispostos geometricamente, habitualmente na forma hexagonal. O espaço entre estes é denominado por septo. Constitui



a interface entre o paciente e o detetor de cintilação, permitindo que apenas sejam detetados pelo cristal fotões com direções apropriadas. Assim, fotões que não se propagem de forma perpendicular ao cristal são absorvidos e atenuados pelos septos do colimador<sup>(3,9)</sup>.

O desempenho de um colimador (em termos de resolução e eficiência) é afetado pela geometria dos orifícios do colimador, nomeadamente a forma, comprimento e diâmetro. A largura a meia altura (FWHM, acrónimo de *Full Width at Half Maximum*) de uma *Point Spread Function* (PSF) (c.f. figura 10), é utilizada para caraterizar a resolução espacial de um colimador<sup>(3)</sup>. Esta pode também ser determinada pela expressão:

$$R_{\text{col}} \approx d \left( \frac{l_{\text{eff}} + b}{l_{\text{eff}}} \right) \quad \text{Eq. 20}$$

em que  $l_{\text{eff}}$  é a distância da fonte de radiação ao colimador,  $d$  é o diâmetro e  $l_{\text{eff}} = 1 - 2\mu^{-1}$  é o comprimento efetivo dos orifícios do colimador. A coeficiente  $\mu$  expressa o coeficiente de atenuação linear do material que constitui o colimador<sup>(3)</sup>.

A eficiência de um colimador,  $g$ , é definida como a fração de raios que passam pelo colimador face à emissão pela fonte de radiação (c.f. figura 11). Assumindo uma fonte isotrópica e ausência de atenuação da radiação pelos tecidos, a eficiência pode ser determinada por:

$$g \approx k^2 \left( \frac{d}{l_{\text{eff}}} \right)^2 \left[ \frac{d^2}{(d+t)^2} \right] \quad \text{Eq. 21}$$

onde  $t$  é a espessura dos septos e  $k$  é um a constante, cujo valor depende da forma do orifício ( $\sim 0,24$  para uma disposição hexagonal). Existe um compromisso entre resolução e eficiência de um colimador. Esta relação é dada, aproximadamente, por  $g \propto (R_{\text{col}})^2$ .

Tendo por base estes critérios foram desenvolvidos colimadores com diferentes combinações. Assim, colimadores com boa resolução e eficiência inferior, são descritos por “alta resolução”. Colimadores com as caraterísticas inversas são denominados por “alta sensibilidade”. Os colimadores com caraterísticas intermédias são descritos por “fins gerais” (c.f. figura 10)<sup>(3)</sup>.

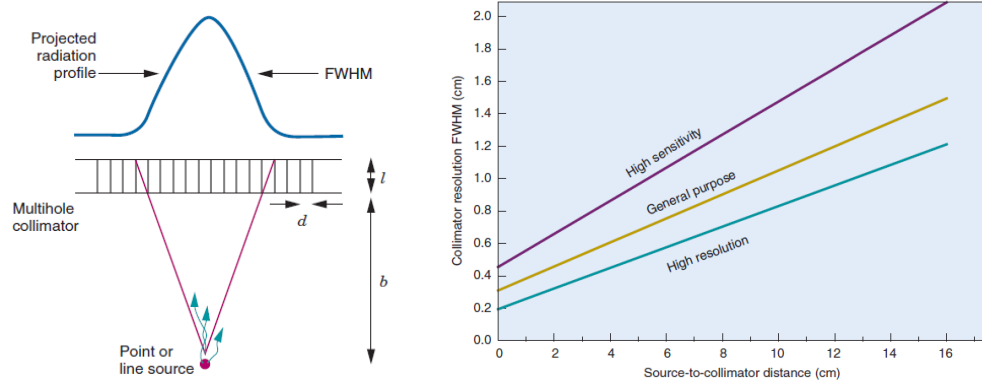


Figura 10: Esquerda - Ilustração da PSF de uma fonte de radiação pontual e parâmetros que influenciam a resolução espacial de um colimador; Direita - Resolução do colimador vs distância do colimador à fonte de radiação, para três colimadores distintos<sup>(9)</sup>.

A partir da equação 20 verifica-se que a resolução piora com o aumento da distância entre o colimador e a fonte. Em consequência do aumento da distância, a altura máxima da PSF

diminui e a largura da curva aumenta, pelo que aumenta o valor da FWHM, o que indica um decréscimo da resolução<sup>(3)</sup>.

Por outro lado, e de acordo com a equação 21, a eficiência de um colimador para uma fonte de radiação isotrópica é independente da distância entre a fonte e o colimador. Quando a distância  $b$  aumenta, a eficiência com que a radiação é transmitida através de um orifício do colimador diminui em proporção a  $1/b^2$ , segundo a lei do inverso do quadrado da distância, mas o número de orifícios através dos quais a radiação pode passar para alcançar o detetor aumenta em proporção a  $b^2$ . Assim, os dois efeitos anulam-se mutuamente, pelo que a eficiência não modifica com a distância (c.f. figura 11)<sup>(3)</sup>.

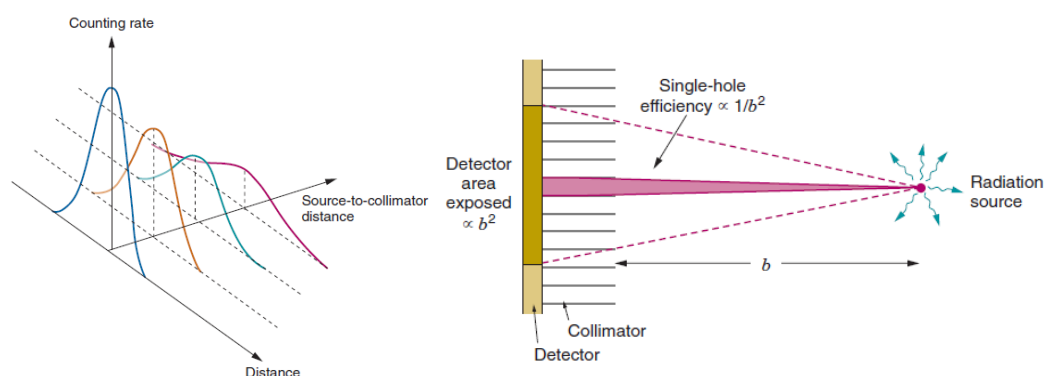


Figura 11: Esquerda - Ilustração da PSF de uma fonte pontual vs o aumento da distância do colimador à fonte; Direita - Esquema ilustrativo da determinação da eficiência de um colimador<sup>(3)</sup>.

Os colimadores podem ser classificados de acordo com a energia máxima dos fotões que serão efetivamente colimados, pelo número e orientação dos septos. Assim, existem colimadores de baixa, média e alta energia que se distinguem pela espessura dos septos, sendo aplicados em radionuclídeos com energias distintas<sup>(3)</sup>.

A espessura dos septos do colimador é essencial no design de um colimador. Para altas energias aumenta a probabilidade de penetração nos septos do colimador com a consequente perda de contraste de imagem (c.f. figura 12). Assim, é necessário garantir que este efeito seja reduzido ao mínimo possível. Como tal, são utilizados colimadores com um septo mais espesso. Para baixas energias são aplicados colimadores com septos mais finos<sup>(3)</sup>.

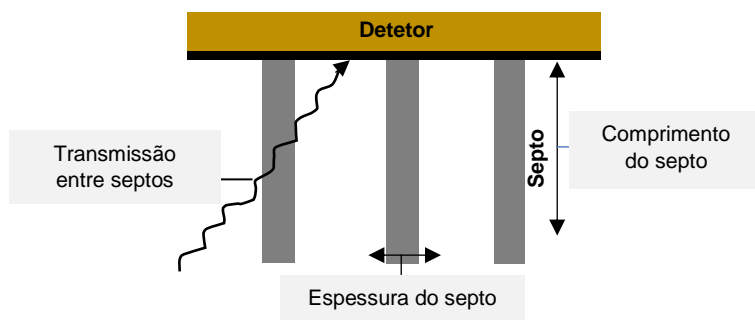


Figura 12: Esquema ilustrativo do fenómeno penetração de radiação gama entre septos (adaptado de Cherry et al.)<sup>(3)</sup>.

É desejável que a espessura do septo seja a menor possível, de forma a desobstruir a menor área possível do detetor. Para tal, são utilizados septos constituídos por materiais com elevado número atómico, densidade e  $\mu$  (e.g. chumbo)<sup>(3)</sup>.

A deteção da radiação é feita através de um cristal de cintilação. O cristal é rodeado por um material refletivo, de forma a maximizar a saída de luz e selado hermeticamente por alumínio para o proteger da humidade (c.f. figura 13). O guia de luz, disposto na superfície posterior da estrutura, permite que a luz atinga os tubos fotomultiplicadores. Os cristais utilizados têm uma espessura entre 6 e 12,5 mm e dimensões até 60x40 cm. A escolha da espessura do cristal é um compromisso entre a eficiência de deteção (que aumenta para espessuras superiores) e a resolução espacial intrínseca, que se deteriora com aumento de espessura. Assim, a maioria dos cristais utilizados têm espessuras de cristal de aproximadamente 9,5 cm<sup>(3)</sup>.

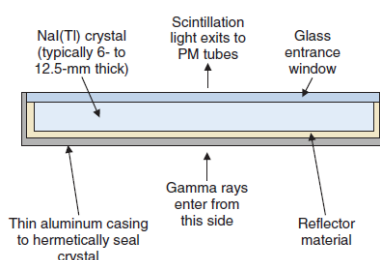


Figura 13: Seção transversal de um cristal de cintilação Iodeto de Sódio ativado com Tálcio<sup>(3)</sup>.

Apresentam duas bandas de energia distinta, designadas por banda de valência (estado de menor energia) e a banda de condução. Quando a radiação incide no cristal, a energia é transferida para os eletrões que se encontram na banda de valência. Estes transitam para a banda de condução. A instabilidade energética é compensada pelo retorno dos eletrões à banda de valência. Este processo é acompanhado pela emissão de fotões de luz visível<sup>(9)</sup>.

A escolha de um detetor de cintilação é baseada em diversas propriedades: o tempo de decaimento de cintilação, que corresponde ao período de tempo entre a interação de um fóton gama com um átomo de meio defletor e emissão de “fotões de luz” após regresso à banda de valência (quanto menor o tempo, maior a eficiência do detetor); luminosidade, que se baseia no número de fotões de luz visível produzidos por keV de energia depositada no cristal; resolução em energia, que consiste na capacidade de discriminar energia<sup>(3,9)</sup>.

O cristal de cintilação mais utilizado em Medicina Nuclear Convencional é o cristal de Iodeto de Sódio ativado com Tálcio (NaI(Tl)), cujas propriedades se encontram descritas na tabela 4. A sua principal desvantagem é ser higroscópico, ou seja, sensível à humidade<sup>(3)</sup>.

Tabela 4: Propriedades do cristal de cintilação Iodeto de Sódio ativado com Tálcio.

Detetor	N.º atómico efetivo (Z)	Densidade (g/cm <sup>3</sup> )	Tempo de decaimento (ns)	Luminosidade (fotões/keV)	$\lambda$ máximo de emissão (nm)
NaI(Tl)	51	3,67	250	38	410

Os “fotões luz” são convertidos num sinal elétrico através de tubos fotomultiplicadores que estão acoplados opticamente ao cristal. O tubo fotomultiplicador é constituído por um tubo em vácuo com uma elevada diferença de potencial (d.d.p.) distribuída por uma série de elétrodos intermédios, os dínodos (c.f. figura 14)<sup>(11)</sup>.

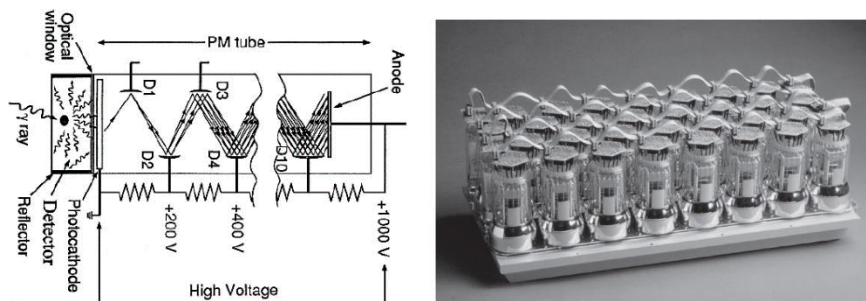


Figura 14: Esquerda - Componentes que constituem um tubo fotomultiplicador<sup>(11)</sup>. Direita - Tubo fotomultiplicador<sup>(3)</sup>.

Os “fotões luz” atingem a superfície fotossensível do tubo fotomultiplicador, designada por fotocátodo, transferindo a sua energia para os seus eletrões. Por cada 3 a 5 “fotões luz” que incidem no fotocátodo é libertado um eletrão por efeito fotoelétrico. Devido à d.d.p. aplicada dentro do tubo e à sua progressão ascendente, os eletrões libertados no fotocátodo são acelerados até ao primeiro dínodo, onde se multiplicam devido à emissão secundária de eletrões. Esta sequência é repetida através de uma cadeia de dínodos. Os eletrões secundários gerados no último dínodo são coletados pelo ânodo dando origem à corrente de saída do tubo fotomultiplicador<sup>(11)</sup>.

Quando ocorre uma cintilação no cristal, vários tubos fotomultiplicadores são ativados. A localização do local onde se deu o evento depende da quantidade de luz que cada tubo recolheu. Assim, a energia depositada pelo fotão  $\gamma$  que incide é proporcional à soma de todos os impulsos de saída dos tubos fotomultiplicadores, sendo plausível considerar que a distribuição de carga será mais intensa nas proximidades da interação, e menos intensa quando afastada. A Lógica de *Anger* baseia-se neste pressuposto e possibilita a determinação da posição de entrada do fotão no cristal cintilador, através de uma média ponderada<sup>(3,9)</sup>.

As tensões de saída geradas pelos tubos fotomultiplicadores estão ligadas a um circuito de posição que produz quatro sinais de saída:  $\pm X$  e  $\pm Y$ . Estes sinais contêm informações sobre a posição da cintilação dentro do cristal. A posição dos sinais também contém informações sobre a intensidade de cada cintilação. Esta pode ser calculada a partir dos sinais de posição, através da conexão a um circuito de soma, que soma os quatro sinais de posição para gerar um impulso de tensão que representa a intensidade da cintilação (sinal de energia  $Z$ )<sup>(3)</sup>.

Os fotões emitidos em resultado da desintegração do radionuclídeo têm direções aleatórias e podem interagir com o meio, segundo vários processos de interação. Estes podem conduzir a uma perda de energia e mudança da trajetória, pelo que a sua deteção não reflete a sua

origem, e consequentemente o local de lesão. A análise da amplitude do sinal Z, fornece informações sobre a energia dos fotões detetados, sendo útil para aceitar e rejeitar eventos<sup>(3)</sup>. O analisador de altura de pulsos permite seleccionar os impulsos que compreendem uma amplitude dentro de intervalos seleccionados pelo utilizador. Este sistema permite a discriminação de eventos ocorridos no cristal, sendo apenas aceites para efeitos de contagem, eventos com origem em fotões cuja energia esteja dentro de intervalos pré-definidos (descrito por janela de energia)<sup>(3)</sup>.

Durante a aquisição de uma imagem cada evento é acumulado num pixel. A “densidade” de cada pixel na imagem obtida é determinada pelo número de eventos armazenados. O pixel que corresponde ao máximo de contagens apresenta, conforme a escala de cores utilizada, a intensidade mais brilhante. A imagem digital consiste numa matriz retangular de pixéis, cada um contendo um valor que representa o número de contagens coletadas na porção do campo de visão seleccionado<sup>(9)</sup>.

As imagens planares representam a distribuição bidimensional de um radionuclídeo numa região (e.g. imagens estáticas planares, varrimento e estudos dinâmicos). Este tipo de imagem apresenta algumas limitações, uma vez que a imagem não reflete a profundidade das estruturas. Assim, a sobreposição de estruturas e a contribuição da sua atividade, pode mascarar pequenos volumes de interesse, o que torna difícil a deteção de pequenas lesões<sup>(8)</sup>. As imagens tomográficas representam várias seções da estrutura biológica em estudo e permitem visualizar a distribuição do radiofármaco segundo vários ângulos. Para isso, ocorre a rotação dos detetores em torno do paciente, sendo recolhida informação através de múltiplas projecções. Os dados são guardados e tratados no sistema, sendo feita a reconstrução das várias projecções. A Tomografia Computadorizada de Emissão de Fotão Único (denominado por SPECT) permite a aquisição de imagens tomográficas<sup>(3)</sup>.

### 3.1.2. Deteção de eventos

Um evento é considerado válido quando é detetado pelo cristal fotões, com direcções apropriadas, isto é, o fotão é emitido perpendicularmente ao orifício do colimador e interage com o cristal, depositando toda a sua energia num único local por efeito fotoelétrico<sup>(30)</sup>.

Quando o fotão interage com o detetor por efeito de *Compton*, o fotão disperso pode interagir novamente no cristal, em que toda a sua energia é depositada no cristal, ou, pode escapar do detetor, sendo que apenas parte de energia é depositada<sup>(30)</sup>.

A penetração septal verifica-se quando o fotão gama é emitido em direcção ao colimador, mas não perpendicular a este. No caso de não ser completamente atenuado, pode atingir o detetor e interagir com energia suficiente, para que o evento seja considerado para contagem. Este efeito torna-se mais frequente para emissores de alta energia, quando aplicados colimadores com septos finos<sup>(30)</sup>.

Os fótons podem ser atenuados antes de atingir o colimador, não sendo detetados, ou sofrer efeito de *Compton* nos tecidos, com perda de energia durante a dispersão. Apesar de incidirem sobre o cristal de cintilação segundo uma direção perpendicular, não provêm de uma emissão direta a partir da origem do evento de desintegração, pelo que não são representativos do local de emissão. Alguns destes eventos podem ser rejeitados pela discriminação energética. Contudo, se o ângulo de dispersão for pequeno, a perda de energia e o desvio é pequena, pelo que o evento pode ser aceite para efeitos de contagem<sup>(3)</sup>.

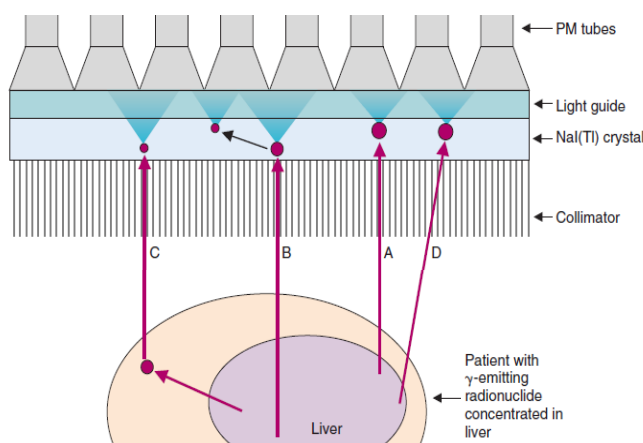


Figura 15: Diferentes tipos de eventos que podem ser detetados num sistema de câmara gama. Os círculos a vermelho indicam os locais de interação de fótons  $\gamma$ . Caracterização dos eventos: A - Evento considerado válido; B - Evento que sofreu *scatter* no colimador; C - Evento que sofreu dispersão no meio; D - Efeito de penetração septal (adaptado de *Cherry et al.*)<sup>(3)</sup>.

Assim, da totalidade de fótons gerados e emitidos, uma grande parte deles pode não chegar ao colimador, devido processos de atenuação e/ou dispersão no meio. Parte que chega ao detetor, incide no colimador segundo uma direção errónea, sendo atenuado e/ou originando o efeito de penetração septal. Desta forma, apenas uma pequena percentagem atinge e interage com o cristal, originando eventos válidos para efeito de contagem (*c.f.* figura 15)<sup>(3)</sup>.

### 3.1.3. Parâmetros de desempenho e fatores que afetam a qualidade de imagem

Uma câmara gama não é capaz de originar uma imagem “perfeita” da distribuição de um radiofármaco. As imagens são afetadas por vários parâmetros intrínsecos ao sistema, que definem o seu desempenho e, consequentemente, o detalhe e a qualidade da imagem final. O desempenho de um sistema de câmara gama é definido pela sua eficiência, sensibilidade, resolução espacial, resolução em energia e ruído<sup>(3)</sup>.

#### ▪ Eficiência

A eficiência de um detetor relaciona o número de fótons que entram no volume ativo com o número de impulsos elétricos gerados. Por conveniência, a eficiência pode ser abordada de duas formas distintas designadas por eficiência absoluta a eficiência intrínseca. A eficiência

absoluta ( $\epsilon_{\text{abs}}$ ) é o quociente entre o número de impulsos medidos e fótons emitidos. Por sua vez, a eficiência intrínseca ( $\epsilon_{\text{int}}$ ) é definida de forma a depender apenas das características do detetor, e não das condições geométricas. Ambos os conceitos são descritos por<sup>(7)</sup>:

$$\epsilon_{\text{abs}} = \frac{\text{nº impulsos medidos}}{\text{nº de fótons emitidos pela fonte}} \quad \epsilon_{\text{int}} = \frac{\text{nº impulsos medidos}}{\text{nº de fótons incidentes no detetor}} \quad \text{Eq. 22}$$

#### ▪ Sensibilidade

A sensibilidade é definida como o número de contagens detetadas por unidade de tempo por cada unidade de atividade presente na fonte, sendo expressa por contagens por segundo por MBq (cps/MBq). Este parâmetro é fortemente influenciável pela geometria entre a fonte e o detetor, diretamente proporcional à área ativa de detecção e inversamente proporcional ao quadrado da distância entre a fonte e o detetor (verificável para fonte pontuais). Depende de vários fatores entre quais: a eficiência intrínseca e geométrica do detetor, definição da janela de energia, tempo morto e modo de aquisição<sup>(3)</sup>.

#### ▪ Resolução espacial

A resolução espacial é uma medida da capacidade do equipamento de reproduzir com definição e detalhe a imagem de um objeto. É definida como a distância mínima entre dois pontos para que estes sejam observados como distintos na imagem (*c.f.* figura 16)<sup>(3)</sup>.

A resolução espacial do sistema,  $R_s$ , é determinada pelos constituintes do sistema. Quanto menor o valor de  $R_s$ , melhor a resolução espacial do sistema e, portanto, melhor a resolução de imagem. Este parâmetro compreende duas componentes: a resolução intrínseca,  $R_i$ , que depende das características do cristal; e a resolução do colimador,  $R_{\text{col}}$ , associada ao design do colimador<sup>(3)</sup>. Relacionam-se entre si através da expressão:

$$R_s = \sqrt{R_i^2 + R_{\text{col}}^2} \quad \text{Eq. 23}$$

A resolução intrínseca refere-se à capacidade de o detetor localizar e registar a posição exata de uma interação na imagem. Este parâmetro é limitado por dois fatores: múltiplos eventos de dispersão, em que dois fótons  $\gamma$  interagem simultaneamente com o cristal em locais diferentes, mas são registados com um evento único, e principalmente, da flutuação estatística que decorre do processo de detecção e conversão da radiação pelo detetor e eletrónica (a coleta de “fótons luz” e subsequente produção de sinais elétricos pelos tubos fotomultiplicadores possui erros aleatórios significados)<sup>(3)</sup>.

A resolução intrínseca depende também da energia do radionuclídeo e espessura do detetor. Apresenta um resultado melhor para fótons  $\gamma$  de maior energia, comparativamente aos fótons de baixa energia, uma vez que eventos de menor energia originam um menor número de “fótons luz” por detecção, o que resulta num aumento de erros aleatórios (proporcional a  $1/\sqrt{E}$ , em que  $E$  é a energia dos fótons  $\gamma$ ). Por outro lado, diminui para cristais de NaI(Tl) mais



espessos, uma vez que um cristal mais fino reduz a probabilidade de deteção de múltiplos eventos dispersos. No entanto, apesar de um cristal fino permitir um aumento da resolução espacial, a eficiência de deteção diminui, uma vez que são absorvidos um menor número de fótons  $\gamma$ . Assim, existe um compromisso entre as duas componentes. Uma espessura de cristal de 9,5 mm é utilizada pela maioria dos detetores, sendo considerada apropriada em termos dos valores de resolução e eficiência. Na maioria das situações práticas, a contribuição da resolução  $R_i$  é muito pequena, comparativamente à contribuição da resolução  $R_{\text{col}}^{(3)}$ .

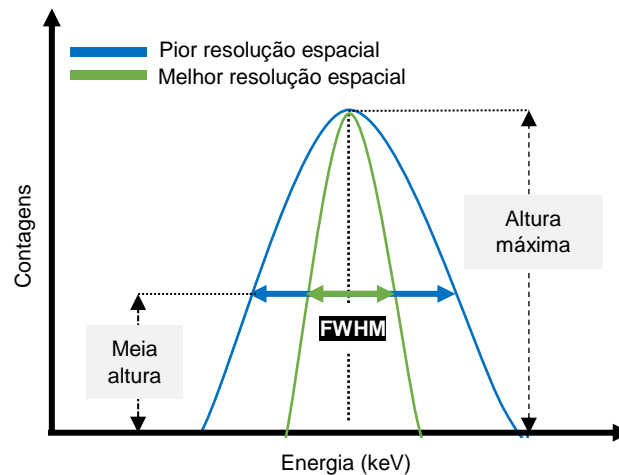


Figura 16: Resolução espacial definida através da largura a meia altura.

Existem diversas funções matemáticas que podem ser utilizadas para caracterizar a resolução espacial de um sistema de imagem médica (e.g. *Edge Response Function* e *Modulation Transfer Function*), entre quais se destaca a PSF. A PSF representa o perfil com que um objeto pontual (e.g. fonte pontual isotrópica) é obtido pelo sistema de imagem médica. A resolução espacial é expressa em função da FWHM de uma função PSF<sup>(3)</sup>.

#### ▪ Resolução em energia

A resolução em energia é definida como a capacidade de o sistema discriminar duas fontes de radiação de energia próxima, sendo expressa pelo quociente entre a FWHM da resposta do detetor a uma fonte monoenergética e a energia do fotopico, segundo:

$$\text{Resolução em energia (\%)} = \frac{\text{FWHM (mm)}}{\text{Energia do fotopico (keV)}} \quad \text{Eq. 24}$$

Numa situação ideal, a resposta de um detetor a uma fonte monoenergética daria origem a uma função delta que corresponderia a um pico estreito de valor igual à gama de energia emitida (matematicamente uma função delta). Numa situação real, esta resposta origina uma distribuição gaussiana centrada na amplitude de sinal correspondente à energia da radiação<sup>(3,7)</sup>. São vários os fatores que podem conduzir à deterioração da resolução em energia tais como: o ruído originado pelo detetor e pelo circuito de deteção; eventuais desvios



das condições de operação durante a medida; atenuação da radiação; processos de interação da radiação com a matéria<sup>(7)</sup>.

#### ▪ Ruído e contraste

O ruído de imagem consiste na variação aleatória das contagens nos pixéis na imagem. O contraste de imagem provém de variações relativas na densidade de contagens entre áreas adjacentes. Permite distinguir as contagens de tecidos com biodistribuição fisiopatológica normal (A) e anormal (B), segundo<sup>(7)</sup>:

$$C = \frac{A-B}{A} \quad \text{Eq. 25}$$

Em Medicina Nuclear, o contraste de imagem é muito afetado pelas propriedades do radiofármaco. É desejável usar um agente que se concentre rapidamente na região de estudo, com baixa captação nas proximidades, de forma a contribuir para melhor razão alvo/fundo<sup>(3)</sup>. Outro fator que pode afetar o contraste é a radiação da *background*, que se pode sobrepor de forma mais ou menos uniforme sobre a distribuição da atividade de interesse. Pode contribuir para a radiação de *background*, efeitos de penetração septal e a radiação dispersa. Como referido anteriormente, estes efeitos podem ser minimizados pela utilização de um colimador com características adequadas ao radionuclídeo e pela análise da altura de pulso, com definição de janelas de energia. Contudo, os sistemas não conseguem rejeitar todos os eventos dispersos. Com utilização de janelas de energia mais estreitas, diminui a deteção de eventos de dispersão, contudo, diminui a estatística de contagem e aumenta o ruído de imagem, sendo necessário um compromisso entre ambos os fatores (c.f. figura 17)<sup>(3)</sup>.

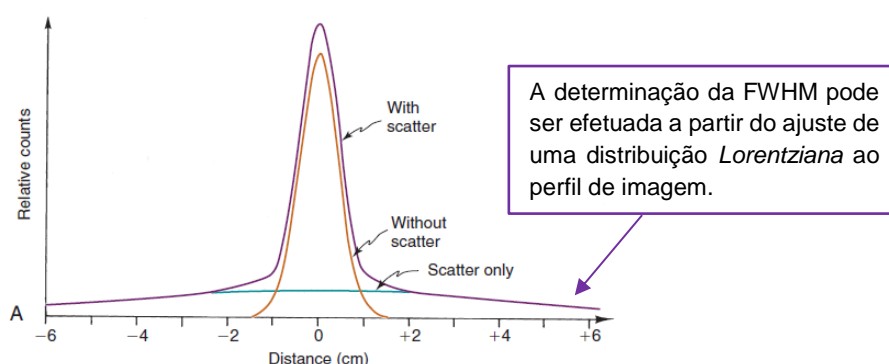


Figura 17: Ilustração dos efeitos de *scatter* e penetração septal num perfil de imagem. A componente com origem em eventos primários, sem *scatter*, segue uma distribuição *gaussiana*. A componente de *background*, contribui com a adição de uma cauda à componente primária. A determinação da FWHM, pode ser efetuada a partir do ajuste de uma distribuição *Lorentziana* ao perfil de imagem (adaptado de *Cherry et al.*)<sup>(3)</sup>.

#### 3.1.4. Espectroscopia

A maioria dos sistemas de deteção de radiação aplicados em Medicina Nuclear utilizam a espectroscopia de energia para análise da amplitude de sinais. É utilizada para discriminar a

radiação de fundo, radiação dispersa e identificar a energia de emissão de radionuclídeos desconhecidos. É realizada em detetores cuja amplitude de sinal seja proporcional à energia da radiação emitida, tais como, detetores de cintilação e semicondutores<sup>(3)</sup>.

Assim, um espectro pode ser definido como um gráfico que reflete o número de eventos detetados (sob a forma de contagens) vs a amplitude dos eventos. A altura de cada impulso é proporcional à energia depositada no cristal. O espectro depende do tipo de detetor de radiação utilizado, da energia da fonte de radiação e dos mecanismos pelo qual a energia é depositada no detetor. Dependendo do processo de interação, a energia depositada pode ser inferior à energia da partícula ou fóton incidente no detetor<sup>(3)</sup>.

Relativamente às partículas  $\alpha$  e  $\beta^-$ , a energia é transferida para o detetor por colisões com os eletrões do meio, em eventos de ionização primária. Os eletrões podem ter energia suficiente para originar ionizações secundárias a partir de colisões com eletrões do meio. Assim, a energia total da partícula incidente que é depositada depende do alcance da partícula no detetor. Para a radiação  $\gamma$ , raios-X e radiação de *Bremsstrahlung*, a energia é depositada por efeito de *Compton*, fotoelétrico ou produção de pares (c.f. figura 18)<sup>(3)</sup>.

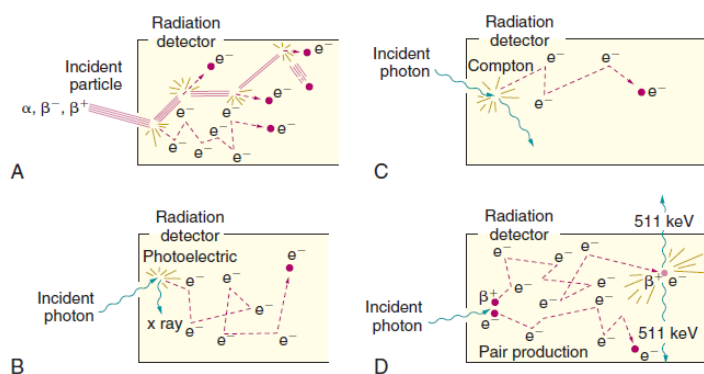


Figura 18: Diferentes mecanismos de deposição de energia num detetor; A - Transferência de energia por múltiplos eventos de ionização; B - Interação por efeito fotoelétrico; C - Interação por efeito de *Compton*; D - Interação por produção de pares<sup>(3)</sup>.

Em Medicina Nuclear Convencional, devido à gama de energia utilizadas, a interação de fótons  $\gamma$  com o detetor será por efeito fotoelétrico e por efeito de *Compton*. As interações por efeito fotoelétrico resultam na deposição completa da energia do fóton incidente no cristal. Assim, a amplitude do sinal obtido será proporcional à energia depositada  $E_\gamma$ . Este efeito, numa situação ideal, originaria uma linha estreita no espectro, localizada na energia  $E_\gamma$ , denominada por fotopico (*photopeak*,  $E_\gamma$ ) (c.f. figura 19.A)<sup>(3)</sup>.

Numa interação por efeito de *Compton* apenas parte da energia do fóton incidente é transferida para o cristal. Se o fóton difuso é recolhido no detetor, o evento origina uma contagem no fotopico. Contudo, o fóton difuso pode escapar do detetor sem interagir, assim, a energia depositada no cristal será inferior a  $E_\gamma$ . De acordo com a equação de efeito de *Compton*, a energia depositada no detetor num evento pode variar de quase zero (para

pequenos ângulos de dispersão) até um máximo, que corresponde à energia do eletrão para um ângulo de dispersão de  $180^\circ$ . No espectro, este processo é refletido através de uma distribuição de amplitude de sinais de quase zero até um máximo que corresponde à energia do eletrão a  $180^\circ$  ( $\varphi=180^\circ$ ), designado por *Compton edge*. A distribuição de amplitudes define a região de *Compton* (*Compton region*). Se o fóton disperso sofrer mais efeitos de *Compton* no detetor vai originar sinais cujas amplitudes estão localizadas entre o final da região de *Compton* e o fotopico. Esta região é denominada por vale de *Compton* (*Multiple Compton scattering*) (c.f. figura 16.B)<sup>(3)</sup>.

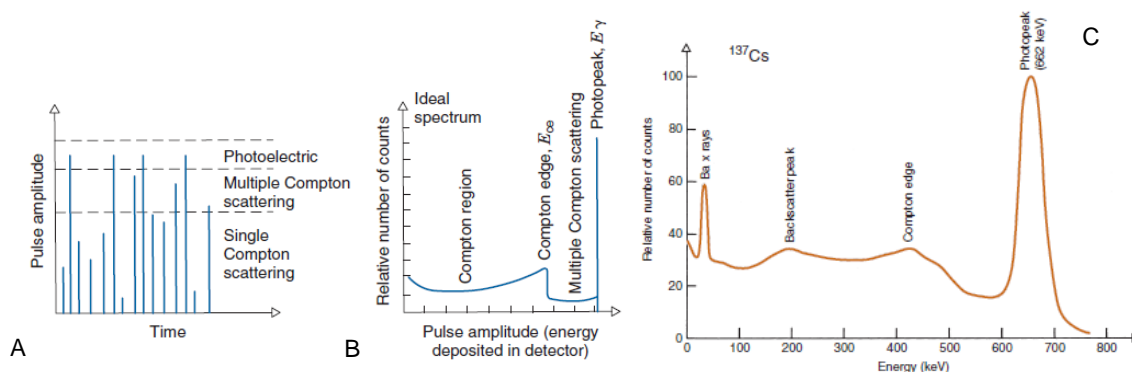


Figura 19: Várias regiões que constituem um espectro ideal. A - Amplitude dos pulsos que representam diferentes tipos de interações de fótons no detetor; B - Distribuição da amplitude de pulsos vs o número de eventos ou contagens; C - Espectro de uma fonte monoenergética de célio-137<sup>(3)</sup>.

Na realidade o espectro adquirido é diferente de um espectro ideal (c.f. figura 19.B). Tendo como exemplo o espectro de uma fonte de célio-137 ( $^{137}\text{Cs}$ ), ilustrado na figura 19.C, um radionuclídeo que emite raios  $\gamma$  monoenergéticos de 662 keV, verifica-se que o fotopico não é uma linha perfeita e a existência de picos adicionais. Quer a emissão luminosa do cristal de cintilação, quer a emissão de fotoeletrões pelo fotocátodo e de eletrões secundários pelos dínodos são fenómenos aleatórios. Assim, mesmo no caso da absorção total da radiação incidente, introduzem flutuações no sinal em torno de um valor médio e conduzem a uma distribuição de *Gauss* no lugar de uma risca perfeita<sup>(3)</sup>.

Na figura 19.C, verifica-se a existência de pico em torno dos 200 keV denominado por pico de retrodispersão. Este pico surge na sequência da deteção de fótons  $\gamma$  que são defletidos  $180^\circ$  na superfície da colimação, e, retornam para dentro do cristal sendo detetados. A sua energia ( $E_r$ ) é dada pela diferença entre a energia do fotopico ( $E_\gamma$ ) e a energia do *Compton edge* ( $E_{ce}$ ), assim,  $E_r + E_{ce} = E_\gamma$ . Outros picos que podem ser detetados são: o pico de escape do iodo, os picos de raios-X caraterístico do chumbo, o pico de aniquilação e o pico de coincidência<sup>(3)</sup>.

Após interação por efeito fotoelétrico dos raios  $\gamma$  com os átomos de iodo no cristal de NaI(Tl), os raios-X caraterísticos do iodo podem escapar do detetor, o que promove o aparecimento de um pico a uma energia aproximada de  $E_\gamma - 30$  keV, denominado por pico de escape do iodo. Este fenómeno ocorre com maior frequência para baixas energias, uma vez que os raios

$\gamma$  de baixa energia são absorvidos à superfície do cristal, contrariamente aos de maior energia, que são detetados nas camadas mais profundas do detetor, existindo uma maior probabilidade de escaparem e atingir o tubo fotomultiplicador<sup>(3)</sup>.

Os picos de raios-X do chumbo podem ser visualizados em sistema que envolvam blindagens ou colimadores constituídos por chumbo. A interação por efeito fotoelétrico dos raios  $\gamma$  com o chumbo, origina o aparecimento de raios-X caraterístico do chumbo, em torno dos 70 a 85 keV que podem ser visualizados no espectro de energia<sup>(3)</sup>.

Se a energia de emissão do radionuclídeo for superior a 1,022 MeV pode ocorrer interação por produção de pares. Se os dois fotões  $\gamma$ , que resultam do processo de aniquilação do par eletrão positrão, forem absorvidos no detetor, o evento é registado no fotopico. Se um fotão escapar sem ser detetado, dá origem a um pico de escape na ordem dos  $E_\gamma - 511$  keV (*Single escape peak*). Se ambos os fotões não são detetados, o pico de escape é visualizado em torno de  $E_\gamma - 1,022$  MeV (*Double escape peak*) (c.f. figura 20)<sup>(3)</sup>.

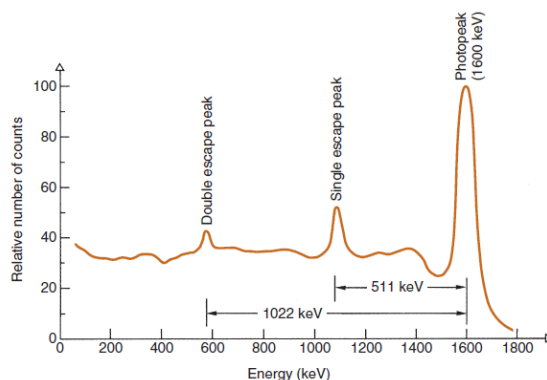


Figura 20: Espectro de um emissor gama de 1,6 MeV. Uma vez que a energia é superior a 1,022 MeV pode ocorrer interação por produção pares, originando o aparecimento de picos de aniquilação<sup>(3)</sup>.

O pico de coincidência pode ocorrer quando o radionuclídeo emite dois ou mais fotões  $\gamma$  numa desintegração. Se ambos os fotões são detetados em simultâneo é detetado um pico que resulta da soma da sua energia. Este efeito é mais visível para sistemas com grande eficiência geométrica<sup>(3)</sup>.

### 3.1.5. Constituintes do equipamento E-Cam

A aquisição de imagens foi efetuada numa Câmara Gama E-Cam *Siemens*, cujas especificações se encontram descritas na tabela 5.

Tabela 5: Especificações da câmara gama E-Cam Siemens<sup>(31)</sup>.

Caraterística	Dimensão e/ou número	
Campo de visão (FOV)	53,3×38,7 cm	
Altura	193,0 cm	
Largura	167,0 cm	
Cristal de cintilação	Dimensão	59,1×44,5 cm

Espessura		9,5 mm	
Número		59	
Tubos fotomultiplicadores	Diâmetro	53	7,6 cm
		6	5,1 cm
	Matriz	Hexagonal	

A E-Cam está acoplada a uma estação de aquisição e processamento que permite definir os parâmetros de aquisição, a partir de protocolos pré-definidos para os vários tipos de exames. O utilizador pode modificar parâmetros de aquisição de forma a corresponder aos objetivos pretendidos. Os protocolos permitem selecionar as dimensões de imagem, o radioisótopo e largura da janela de aquisição, parâmetros em destaque neste trabalho. O software XELERIS possui uma série de ferramentas que permite ao utilizador efetuar o processamento de imagem e definir regiões de interesse, úteis da análise de imagem.

Os colimadores que podem ser aplicados neste equipamento são o colimador *Low-Energy High Resolution* (LEHR); *Low-Energy ALL Purpose* (LEAP); *Medium Energy General Purpose* (MEGP); *High Energy General Purpose* (HEGP). Os vários colimadores diferem entre si na espessura e comprimento dos septos e diâmetro dos orifícios. A escolha do colimador depende da energia do radionuclídeo e da estrutura biológica em estudo.

O cristal de cintilação utilizado na E-Cam é o NaI(Tl). A deteção de luz de cintilação é assegurada por uma matriz hexagonal de 59 tubos fotomultiplicadores e um guia de luz, que efetua o acoplamento ótico entre o cristal de cintilação e os fotomultiplicadores<sup>(31)</sup>.

### 3.2. Métodos de Monte Carlo

O método de Monte Carlo é um método matemático utilizado na simulação de problemas, que podem ser representados por processos estocásticos. É uma ferramenta utilizada em diversas áreas, em particular em Física Médica, cuja importância tem vindo a crescer nos últimos anos<sup>(32)</sup>. Pode ser descrito como um método estatístico, no qual se utiliza uma sequência de números aleatórios, para simular o transporte de radiação sob condições específicas<sup>(33)</sup>.

O conjunto de eventos que ocorre com uma determinada partícula, desde a sua emissão pela fonte de radiação, até ao momento em que é absorvida ou escapa do sistema, é denominado por história da partícula. Assim, a história da partícula é interpretada como uma sequência aleatória de trajetos livres, ao longo dos quais a partícula muda sucessivamente de direção e perde energia, podendo ainda produzir uma ou mais partículas secundárias, e que termina com uma interação na qual a partícula é absorvida ou tem uma energia inferior a um limiar pré-definido. A incerteza estatística dos valores finais obtidos, a energia depositada na matéria ou a fluência de partículas, depende do número de histórias simuladas  $N$  e decresce com  $\frac{1}{\sqrt{N}}$ .

Assim, à medida que se aumenta o número de histórias simuladas, diminui a incerteza estatística, obtendo-se valores mais fiáveis. Consoante a precisão requerida, complexidade e dimensão da geometria, o tempo de cálculo pode tornar-se elevado, o que condiciona a sua aplicação em clínica<sup>(32,33)</sup>.

Solucionar um problema com o método de Monte Carlo consiste em realizar uma simulação matemática de um fenómeno físico de interesse, em detrimento da resolução de um conjunto de equações que o regem<sup>(32)</sup>. A finalidade primária de uma simulação é reproduzir o comportamento de um sistema real. Assim, qualquer simulação Monte Carlo inicia-se pela criação de um modelo, que representa o sistema que interessa estudar. Para a simulação do transporte de radiação, um bom modelo computacional deve incluir especificações detalhadas da geometria do sistema, dos materiais constituintes e das seções eficazes totais e diferenciais, que determinam as probabilidades de uma partícula interagir com o meio onde é transportada e a distribuição em energia e ângulo, das partículas que resultam da interação<sup>(33)</sup>.

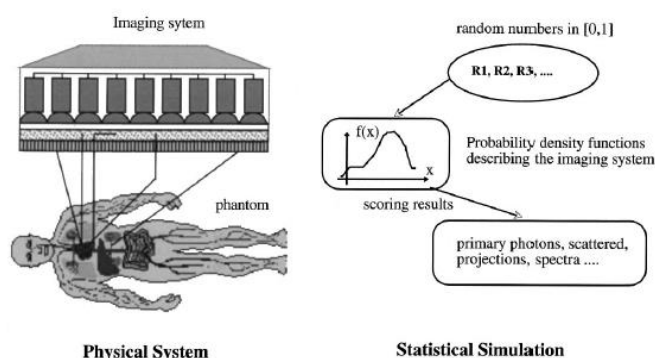


Figura 21: Princípios da simulação de um sistema de imagem por métodos de Monte Carlo<sup>(32)</sup>.

Para simular as histórias das partículas é necessária informação sobre os processos físicos a simular (como as partículas vão interagir com os materiais e que tipo de interações vão ocorrer sob certas condições). É necessário definir um modelo de interação, baseado num conjunto de seções eficazes diferenciais que determinam as funções de distribuição de probabilidade (do inglês *Probability Distribution Functions*, PDF) das variáveis aleatórias que caracterizam a trajetória das partículas (e.g. percurso livre entre sucessivas interações, tipo de interação, perda de energia e deflexão angular de cada partícula após interação, geração de partículas secundárias, identidade e direção das partículas secundárias) (c.f. figura 21)<sup>(33)</sup>.

Conhecendo as PDF podem gerar-se histórias aleatórias, utilizando métodos de amostragem adequados. Os algoritmos de amostragem baseiam-se na utilização de números aleatórios. Assim, uma das sub-rotinas essenciais em qualquer método de Monte Carlo é o gerador de números aleatórios. Os geradores de números aleatórios são baseados em algoritmos matemáticos que geram números que simulam a aleatoriedade encontrada na natureza. Os números gerados por estes algoritmos são designados de pseudoaleatórios. Existem vários geradores que podem ser implementados, sendo os geradores de congruência multiplicativos

os mais simples de utilizar. Este origina uma sequência de números aleatórios, a partir de uma “fonte” que fornecida. A sequência gerada não é verdadeiramente aleatória, uma vez que o gerador utiliza um algoritmo matemático que é repetível, assim, a sequência é periódica<sup>(32,33)</sup>. Tipicamente uma simulação computacional por método de Monte Carlo recorre a  $10^7$ - $10^{12}$  números pseudoaleatórios, pelo que eventuais correlações entre números poderão conduzir a erros significativos. Deste modo, uma sequência de números pseudoaleatórios deve possuir um longo período de repetição, de forma a que a repetição ocorre após a geração de uma grande quantidade de números. Além disso, os números aleatórios devem ser uniformemente distribuídos dentro de um intervalo e sem correlação entre eles, garantindo a independência entre eventos<sup>(32)</sup>.

Nos últimos anos tem vindo a aumentar o interesse pela aplicação dos métodos de Monte Carlo em diversas áreas da Física Médica, contribuindo para a resolução de problemas que dificilmente seriam abordados por via analítica. Constituem uma ferramenta valiosa na avaliação da distribuição de dose absorvida em Radioterapia, e recentemente, no estudo da interação de radiação ionizante com estruturas celulares<sup>(32,34)</sup>. No domínio da Medicina Nuclear, as simulações Monte Carlo têm sido utilizadas na otimização dos equipamentos de aquisição de imagem, estudo da eficiência de novos detetores, controlo de qualidade, desenvolvimento e avaliação de métodos de correção de dispersão, análise de algoritmos de reconstrução de imagem e desenvolvimento de métodos de quantificação de imagem<sup>(28,32-35)</sup>. Vários fatores afetam a qualidade de imagem e a precisão dos dados obtidos a partir de uma imagem em Medicina Nuclear. Estes incluem as propriedades físicas dos detetores, o colimador e design do equipamento, atenuação da radiação, eventos de dispersão e algoritmos de reconstrução. A melhoria integrada destes parâmetros proporcionará vantagens em termos da qualidade das informações obtidas e fidelidade no diagnóstico. A modelação matemática é assim necessária para a validação de vários parâmetros num sistema de imagem em Medicina Nuclear, uma vez que não é possível uma solução analítica na resolução da equação de transporte que descreve a interação de fótons  $\gamma$  com estruturas biológicas heterogéneas e geometria do detetor complexas<sup>(35)</sup>.

Os códigos de simulação disponíveis dividem-se em dois grupos: os códigos genéricos, como o EGS4 (*Electron Gamma Shower*), o MCNP (*Monte Carlo Neutron Photon*), o ITS (*Integrated Tiger Series*) e o GEANT (*Geometry and Tracking*); e os códigos específicos, como o Simind, o SimSPECT (*Simulation for Single Photon Emission Computed Tomography*), o MCMATV (*Monte Carlo Matrix Vectorized*), o SIMSET (*Simulation System for Emission Tomography*) e o GATE dedicados à simulação de SPECT<sup>(28,33)</sup>.

A similaridade das características dos processos físicos e geometria da maioria dos equipamentos de aquisição de imagem em Medicina Nuclear, favoreceu o desenvolvimento de códigos dedicados à simulação de SPECT e PET. Assim, estão disponíveis diferentes

pacotes de *software* que permitem a simulação de imagem, nas duas áreas de estudo. Entre eles, os *softwares* de domínio público, que podem ser utilizados pela comunidade científica em ambiente clínico e de investigação<sup>(33)</sup>.

### 3.3. SIMIND Monte Carlo

O método de simulação SIMIND Monte Carlo, versão 4.9, descreve uma câmara gama padrão e pode ser facilmente modificado para diferentes cálculos ou medições. O SIMIND foi desenvolvido pelo professor *Michael Ljungberg*, profissional do Departamento de Ciências Clínicas da Universidade de *Lund*, na Suécia. O código é escrito em FORTRAN-90 e inclui versões para os diferentes sistemas operacionais. Consiste em dois programas principais, denominados por CHANGE e SIMIND. O programa CHANGE permite definir as características do sistema que se pretende simular. Os dados são gravados num ficheiro, designado por ficheiro de entrada. A simulação é efetuada pelo programa SIMIND, que lê o ficheiro de entrada criado pelo CHANGE e origina diferentes ficheiros de saída, consoante os parâmetros definidos inicialmente. Desta forma, podem ser criados vários ficheiros de entrada independentes, representativos de diferentes cenários<sup>(33)</sup>.

#### 3.3.1. Programa CHANGE

O CHANGE contém uma série de menus que permitem a introdução e alteração de parâmetros que descrevem um sistema. As alterações são gravadas num ficheiro de *output* do CHANGE denominado por *simind.smc*. Sempre que é efetuada alguma alteração, este ficheiro é atualizado. O *Main Page*, ilustrado na figura 22, define o menu inicial do CHANGE e engloba 15 opções, que podem ser selecionadas em *Option Number*<sup>(36)</sup>.

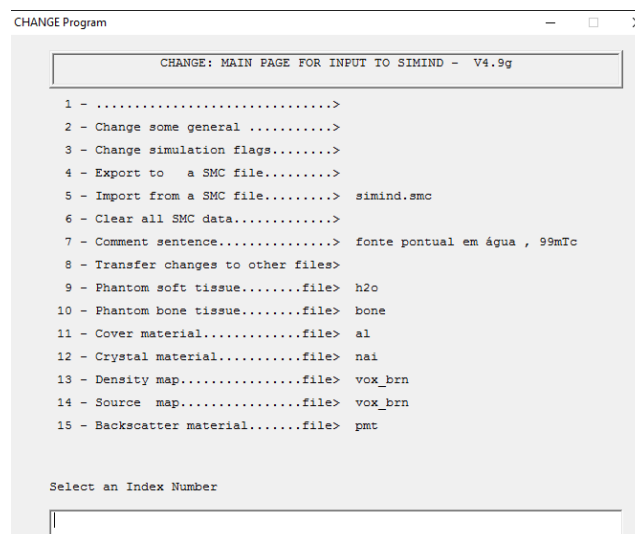


Figura 22: Ilustração do *Main Page* do CHANGE.



Cada alínea dá acesso a submenus para definição de parâmetros ou introdução de ficheiros de *input*. As principais características de cada alínea estão resumidas na tabela 6.

Tabela 6: Características das várias alíneas do menu inicial do programa CHANGE<sup>(36)</sup>.

Opção	Definição
Main 2	Permite aceder a submenus onde são definidas as características do sistema;
Main 3	Ativar ou desativar as <i>flags</i> ;
Main 4	Definir o nome do ficheiro de <i>output</i> do CHANGE e ficheiro de <i>input</i> do SIMIND;
Main 5	Importar um ficheiro de <i>input</i> do CHANGE;
Main 6	Apaga os parâmetros definidos no CHANGE e desativa todas as <i>flags</i> ;
Main 7	Permite inserir uma linha de comentários no ficheiro de resultados (*.res);
Main 8	Transferir alterações entre ficheiros de <i>output</i> do CHANGE;
Main 9	Introduzir o ficheiro de <i>input</i> (*.cr3) com os valores das seções eficazes dos processos de interação da radiação com a matéria, para o material que constitui o fantoma. O ficheiro típico é <i>h2o.cr3</i> (água) e <i>bone.cr3</i> (osso);
Main 11	Introduzir ficheiro de <i>input</i> (*.cr3) com os valores das seções eficazes dos processos de interação da radiação com a matéria, para o material que constitui o cover. O ficheiro típico é <i>al.cr3</i> (alumínio);
Main 12	Introduzir ficheiro de <i>input</i> (*.cr3) com os valores das seções eficazes dos processos de interação da radiação com a matéria, para o material que constitui o cristal de cintilação. O ficheiro típico é <i>*nai.cr3</i> (NaI(Tl));
Main 13	Inserir um ficheiro de <i>input</i> que inclui os mapas de densidade, para simulação de fantasmas heterogéneos. A extensão do ficheiro é *.smi;
Main 14	Inserir um ficheiro de <i>input</i> para simulação de fontes de radiação heterogéneas. A extensão do ficheiro é *.smi;
Main 15	Inserir um ficheiro de <i>input</i> para simular o <i>backscattering</i> do guia de luz e tubos fotomultiplicadores. A extensão do ficheiro é *.cr3.

A opção 2 permite aceder a submenus onde são definidas as características do sistema. O valor de cada parâmetro pode ser alterado a partir da introdução do respetivo número em *Select the index number*<sup>(36)</sup>. As opções de cada submenu, assim como uma breve descrição, estão resumidas na tabela 7.

Tabela 7: Descrição das opções dos vários submenus do programa CHANGE<sup>(36)</sup>.

SUBMENU 1 - SCINTILLATION CAMERA PARAMETERS - SETUP 1 e 2	
Índice 1	Permite definir a energia dos fótons em keV. O SIMIND apenas simula o transporte de fótons e ignora o transporte de eletrões secundários, assumindo que a energia destes é absorvida no local de interação. Quando se pretende utilizar um ficheiro de <i>input</i> para um radioisótopo (e.g. radionuclídeos com vários fotopicos) é atribuído um valor negativo ao índice 1. Contudo, este valor é utilizado para definir a localização da janela de energia, pelo que é essencial a sua correta definição;
Índice 2-4	Define as dimensões da fonte de radiação isotrópica, nas direções x, y e z. Os valores inseridos correspondem a metade da dimensão total pretendida;

Índice 5-7	Define as dimensões do fantoma, nas direções x, y e z. Os valores inseridos correspondem a metade da dimensão total pretendida;
Índice 8-10	Define o comprimento, espessura e largura do cristal de cintilação. Se o índice 10=0, é atribuída uma forma cilíndrica ao cristal, de raio igual ao valor do índice 8;
Índice 11	Este valor determina a espessura do volume por detrás do cristal de cintilação, representativo do <i>backscattering</i> do guia de luz e tubos fotomultiplicadores;
Índice 12	Diz respeito à distância de origem do sistema de coordenadas até à parte inferior do detetor. Dependendo das <i>flags</i> que são ativadas, esta pode corresponder ao colimador, <i>cover</i> ou ao cristal de cintilação. Quando são simulados vários fantasmas, é conveniente atribuir um valor negativo, de forma a manter a mesma distância da superfície do fantoma ao detetor;
Índice 13	Este índice permite definir a espessura do material do <i>cover</i> , descrito como um material de proteção do cristal de cintilação. O <i>cover</i> tem a mesma dimensão e forma do cristal de cintilação;
Índice 14	Indica o tipo de fantoma que deve ser simulado. Quando se pretende simular um fantoma retangular é introduzido o valor 2; para fantasmas cilíndricos vertical e horizontal é escolhido o valor 3 e 4, respetivamente. Quando é selecionado um valor negativo, o fantoma é simulado a partir de um mapa de densidade binário definido num ficheiro de <i>input</i> ;
Índice 15	Indica o tipo e forma da fonte de radiação. Existem várias opções: 1 - fonte elíptica; 2 - fonte retangular; 3 - fonte cilíndrica vertical; 4 - fonte cilíndrica horizontal; 5 - fonte pontual (x, y, z=0,0,0); 6 - fantoma cardíaco; 7 - fantoma <i>jaszak</i> . Na forma cilíndrica horizontal, o índice 2 corresponde ao eixo x e os índices 3 e 4, aos eixos y e z (em que o índice 3=índice 4). Num cilindro vertical o índice 4 corresponde ao eixo x e os índices 2 e 3, aos eixos y e z (em que o índice 2=índice 3). Quando se pretende utilizar uma rotina para a fonte é introduzido um valor negativo. O SIMIND disponibiliza várias rotinas que podem ser aplicadas, como o <i>Zubal Phantom</i> , <i>NCAT Phantom</i> , <i>MCA Phantom</i> ;
Índice 16-18	Normalmente, a fonte está localizada na origem do sistema de coordenadas. Contudo pode ser necessário aproximar ou afastar a fonte na direção x, y ou z. Um valor positivo no índice 18, desloca a fonte em direção ao detetor;
Índice 19	Controla o ângulo sólido no qual os fótons devem ser emitidos. O seu cálculo depende do valor definido neste índice. Quando é selecionado o valor 2, o ângulo sólido é calculado segundo as seguintes regras: A - se for utilizado um colimador, o ângulo sólido será calculado a partir do tamanho do orifício e espessura do colimador; B - se for simulado um fantoma, o ângulo sólido é determinado a partir da dimensão do fantoma e do detetor, de forma a que os fótons possam atingir o detetor a partir de qualquer ponto dentro do fantoma; C - se não for simulado um fantoma, o ângulo sólido é calculado a partir da dimensão da fonte de radiação, de forma a que os fótons possam atingir o detetor a partir de qualquer ponto dentro da fonte.  Se for escolhido o valor 3, o ângulo sólido é calculado a partir da dimensão do fantoma e do detetor, independentemente da seleção do colimador. Esta escolha é conveniente em simulações onde a penetração entre septos é importante (índice 53=1).  Se o valor for menor ou igual a zero, o ângulo polar que define o ângulo sólido será calculado a partir do valor absoluto dado neste índice, em graus (c.f. figuras 23 e 24).



Figura 23: Efeito estrela e fenómeno de penetração septal de imagens simuladas de <sup>131</sup>I, com o colimador de baixa energia, utilizando o índice 53=1. As imagens foram simuladas com o SIMIND Monte CARLO, para diferentes índices 19. A - Índice 19=2, onde não se verifica o efeito estrela; B - Índice 19 =3 e -45, onde se verifica o efeito estrela; C - Índice 19 =-25, verifica-se o efeito estrela, contudo, o ângulo sólido de emissão de fótons não cobre todo o fantoma, detetando-se uma figura circular, que corresponde às dimensões do fantoma compreendidas pela emissão.

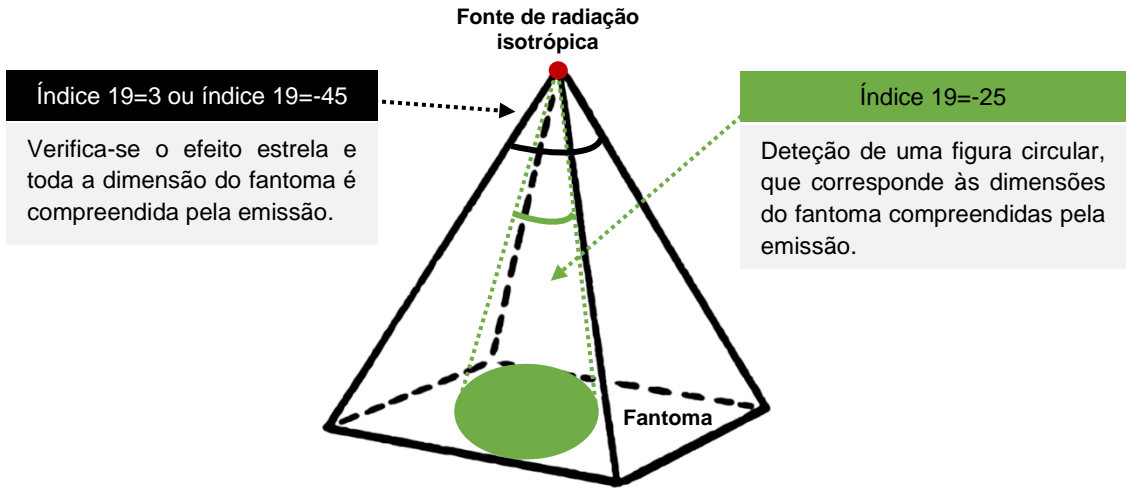


Figura 24: Esquema ilustrativo do efeito da seleção do ângulo sólido a partir do índice 19, no SIMIND Monte Carlo.

Índice 20-21	Define o limite superior e inferior da janela de energia. Quando se pretende definir uma janela de energia de 20% ( $\pm 10\%$ ), centrada no valor definido no índice 1, os índices 20=21=-20;
Índice 22-23	Permite definir a resolução de energia do detetor, para 140keV e a resolução especial intrínseca, características do equipamento;
Índice 24	Define o número de fótons emitidos por decaimento. Este valor é utilizado para calcular alguns parâmetros como a sensibilidade (cps/MBq) do sistema;
Índice 25	Indica a atividade da fonte de radiação, utilizada no cálculo da sensibilidade e taxa de contagens. Não interfere com o número de histórias simuladas;
Índice 26	Representa o número de histórias simuladas por projeção. O valor é dado em $10^6$ histórias. Importa referir que o aumento do número de histórias, não interfere com o valor de contagens na imagem e espetro, mas sim com a incerteza estatística;
Índice 27	O SIMIND tem um número limitado de canais de energia. O valor padrão é 512 canais. O índice 27 indica o número de keV/canal;
Índice 28	Define o tamanho do pixel. A dimensão da matriz é indicada nos índices 76-77;
Índice 29-30	Define o número de projeções que se pretende simular e o ângulo de rotação da câmara gama. O valor e o sinal definem o ângulo de rotação e o sentido. O valor 0=360 graus no sentido anti-

horário; 1=180 graus no sentido anti-horário; 2=360 graus no sentido horário; 3=180 graus no sentido horário.

## SUBMENU 2 - NON-HOMOGENEOUS PHANTOM AND SPECT PARAMETERS

Os índices 31 a 45 permitem definir vários parâmetros relacionados com a simulação de um fantoma heterogéneo, como a dimensão, localização em relação ao detetor e tamanho de pixel. A sua simulação é baseada na utilização de um conjunto de matrizes que descrevem a distribuição da densidade numa seção do fantoma.

## SUBMENU 3 - COLLIMATOR PARAMETERS

O CHANGE inclui um banco de dados que contém a maioria dos colimadores disponíveis no mercado. Os parâmetros de cada colimador são armazenados num arquivo, denominado por *collim.col*, na pasta SMC. Para definir um dado colimador deve ser introduzido um código em *Select the index number*, representativo do colimador (e.g. \*GE-LEGP, introduz os parâmetros do colimador *Low Energy General Purpose* da *General Electric Company*). Se o colimador não está incluído na base de dados, os seus parâmetros podem facilmente ser introduzidos nos respetivos índices, neste caso o código introduzido será \*STANDART.

Índice 46-50	Define o comprimento de cada orifício na direção x e y; a distância entre dois orifícios, na direção x e y, ou seja, a espessura do septo; e a distância face ao centro do orifício, na direção x e y;
Índice 52	Indica a espessura física do colimador;
Índice 53	Define o tipo de rotina de colimador aplicada. A rotina referente ao valor 0, diz respeito a um colimador padrão, desenvolvido por <i>Eric C. Frey et al.</i> A rotina 1 define um colimador paralelo com orifícios hexagonais ou retangulares, utilizado em simulações onde se pretende avaliar a penetração e dispersão dos fotões;
Índice 54	Contém as opções relativas à forma geométrica dos orifícios do colimador. O valor 3 define um orifício hexagonal e o valor 4 um orifício retangular. Esta opção é utilizada quando se aplica o índice 53=1;
Índice 55	Define o tipo de colimador utilizado, quando o índice 53=0. São possíveis as seguintes opções: 0=colimador paralelo; 1= <i>pinhole</i> ; 2=colimador convergente; 3=colimador <i>fan-beam</i> ; 4=colimador divergente;
Índice 56	Permite definir uma distância entre o colimador e a superfície do detetor;
Índice 57-60	Varáveis dependentes do colimador.

## SUBMENU 4 - TRANSMISSION SIMULATION PARAMETERS

Os índices 61 a 70 permitem definir vários parâmetros relacionados com a simulação de uma fonte de transmissão, tais como a energia dos fotões, ângulo de emissão, dimensão e localização em relação ao detetor.

## SUBMENU 5 - IMAGE PARAMETERS AND OTHER SETTINGS

Índice 76-77	Definir as dimensões da matriz de imagem em termos do número de colunas e linhas;
Índice 78-79	Definir as dimensões do mapa de densidade e mapa da fonte de radiação, em termos do número de colunas e linhas;
Índice 80	Indicar o número de canais de energia, habitualmente 512;
Índice 83	Definir um limiar de energia, partir do qual a história de uma partícula é terminada. Este valor é utilizado na simulação da dispersão no fantoma. Se o valor for positivo, o limite imposto é o valor referido no índice; quando é aplicado um valor negativo, o limite é definido a partir da subtração deste valor ao limite inferior da janela de energia;

Índice 84	Aplicar rotinas padrão na simulação. São possíveis as seguintes opções: 0= <i>Dummy scoring routine</i> ; 1= <i>Scattwin scoring routine</i> ; 2= <i>List mode scoring routine</i> ; 3= <i>Forced collimation routine</i> ; 4= <i>Penetrate scoring routine</i> ;
Índice 85	Incluir um ficheiro de texto (*.cvs) com alguns resultados da simulação. De acordo com o valor do índice são possíveis diferentes arranjos: <u>Valor 1</u> → ResFile, ComReg, FulReg, PilReg, Foto1, Compt1, Effici(W), SD, Effici(D), Cps/MBq, Cpm/mCi, Peak/C1, Peak/C2, Peak/Tot, FWHM, FWTM; <u>Valor 2</u> → ResFile, ScattPrim, ScattTot, ScatterOrder, FWHM, FWTM; <u>Valor 3</u> → File, HV0, HoleDiam, CollZ, CollDep1, CollDep2, CollDep3, CollDep4, CpsMBq, Geom (D), Geom (W), Pen (D), Pen (W), Scatt (D), Scatt (W); <u>Valor 4</u> → Scatter/Total (W), ScatterWeight(W), PrimaryWeight(W) para cada projeção. <u>Valor 5</u> → Atividade e concentração em cada voxel do fantoma.

#### SUBMENU 6 - SOLID STATE DETECTOR SETTINGS

Os índices 91 a 99 permitem definir vários parâmetros relacionados com a simulação de um cristal semiconductor CZT (cádmio-zinco-telúrio). Apenas disponível na versão 6 do SIMIND Monte Carlo.

A opção 3 permite aceder a 15 *simulation flags*, ilustradas na figura 25, que permitem ativar ou desativar várias funcionalidades do SIMIND<sup>(36)</sup>.

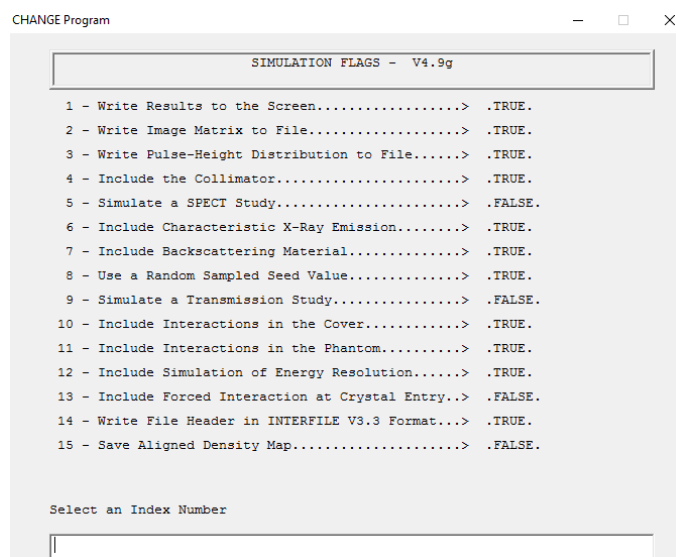


Figura 25: Ilustração do separador *Simulation Flags* do CHANGE.

O valor de cada índice pode ser modificado (*true* - ativado; *false* - desativado) a partir da introdução do respetivo número em *Select the index number*<sup>(36)</sup>. A tabela 8 descreve, de forma breve, as funções inerentes a cada *flag*.

Tabela 8: Funções inerentes às diferentes *flags* disponibilizadas no CHANGE<sup>(36)</sup>.

FLAG	Descrição
FLAG 1	Ativa ou desativa a criação de ficheiros de resultados durante a simulação. Deve ser desativada quando é dado um comando para simulações em sequência;
FLAG 2	Ativa ou desativa a criação de ficheiros de <i>output</i> de imagem (*.bim);
FLAG 3	Ativa ou desativa a criação de ficheiros de <i>output</i> do espetro de energia (*.bis);

<i>FLAG 4</i>	Permite incluir ou excluir o colimador da simulação. Quando desativada, os índices 45-53 não são aplicados;
<i>FLAG 5</i>	Determina se é efetuada uma simulação SPECT. Se este sinalizador estiver ativo, o número total de histórias na simulação será o número de histórias de uma projeção, multiplicado pelo número de projeções. É criado um ficheiro de <i>output</i> adicional de formato *.a00, onde está contida a informação de cada projeção;
<i>FLAG 6</i>	Permite incluir ou excluir a simulação de raios-X caraterísticos emitidos após efeito fotoelétrico no cristal, colimador e cover;
<i>FLAG 7</i>	Permite incluir ou excluir o volume por detrás do cristal de cintilação, representativo do <i>backscattering</i> do guia de luz e tubos fotomultiplicadores;
<i>FLAG 8</i>	Controla a sequência do gerador de números aleatórios. Quando é desativada é utilizada a mesma semente em cada simulação. Segundo a autor, não têm sido detetadas diferenças entre as duas opções. Para procedimentos normais, este recomenda a ativação da <i>flag</i> ;
<i>FLAG 9</i>	Determina se é aplicada uma fonte de transmissão na simulação SPECT;
<i>FLAG 10</i>	Permite incluir ou excluir o material de <i>cover</i> ;
<i>FLAG 11</i>	Permite incluir ou excluir o fantoma na simulação;
<i>FLAG 12</i>	Ativa ou desativa os índices 22 e 23 do submenu 1;
<i>FLAG 13</i>	Quando ativa, “força” dos fotões a interagir com cristal, a partir de uma técnica de redução de variância designada por <i>forced direction</i> . Segundo o autor, esta técnica é útil na simulação de fotões de alta energia e cristais finos, ou na simulação um detetor de baixa densidade;
<i>FLAG 14</i>	Quando ativa, os ficheiros que armazenam a informação relativa às projeções, possuem um cabeçalho desenvolvido com o objetivo de estabelecer uma forma de comunicação entre serviços;
<i>FLAG 15</i>	Permite que o ficheiro que contém a informação do fantoma seja redefinido em termos do tamanho do pixel e espessura de <i>slice</i> , de forma a corresponder com a imagem SPECT.

A linha de comandos que permite iniciar uma simulação é composta pelo nome do programa, um ficheiro de *input*, um ficheiro de *output* e *switches* de controlo (opcional), organizados pela seguinte ordem: *c:\simind>simind input output/ switches*. O ficheiro de *input*, *input.smc*, define o ficheiro de *output* criado pelo CHANGE que contém os dados de uma simulação. Não é necessário colocar a extensão, uma vez que todos os ficheiros gerados pelo CHANGE tem a extensão \*.smc. O ficheiro de *output* é criado pelo SIMIND e armazena os resultados de uma simulação. Se o utilizador não atribuir uma designação ao ficheiro de *output*, o SIMIND cria um ficheiro com um nome igual ao de *input*<sup>(36)</sup>.

O utilizador pode controlar os parâmetros de entrada criados pelo CHANGE na linha de comandos. Assim, pode ser usado um ficheiro de *input* único (e.g. *input.smc*) para múltiplas simulações. Cada parâmetro associado a um índice ou uma *flag* pode ser alterado a partir de *switches* introduzidas na linha de comandos. Por exemplo, a linha de comandos *c:\simind>simind input output/ 26:5*, permite alterar para 5 milhões, o número de histórias atribuído ao índice 26 do submenu 1. O carater “:” é usado para separar o índice e a sua atribuição. Para ativar e desativar as *flags* são utilizados os comandos “*tr*” (true) e “*fa*” (false).

Por exemplo, para ativar a *flag* 4 (incluir o colimador) e desativar a *flag* 5 (SPECT) pode ser aplicada a linha de comandos `c:\simind>simind input output/ tr:4/ fa:5` (c.f. figura 26)<sup>(36)</sup>.

Linha de comandos.

```

c:\simind>simind simind teste/26:5/tr:4

----- SIMIND Monte Carlo Program V4.9g -----
INPUT FILE...simind.smc  COVER.....al.cr3  SOURCE FILE..
OUTPUT FILE..teste.res  CRYSTAL.....nai.cr3  SOURCE MAP...
PHANTOM (S)..h2o.cr3    BACK-SCATT...pmt.cr3  DENSITY MAP..
PHANTOM (B)..bone.cr3   SCORE FILE...

-----
Photon Energy      140.00  Matrix      Photons/Proj      5000000
Source Type       Point Source  Spectra      Activity          37.00
Phantom Type      Cylinder Hor  se-lehr      Detector Radius   29.550
Detector Width    22.250    X-Rays      Detector Height   0.950
Upper Window Tresh 154.000    B-Scatt     Distance to Det   5.000
Lower Window Tresh 126.000    Random      X-Shift Source    0.000
Pixel Size (I)     0.239    Cover       Y-Shift Source    0.000
Pixel Size (J)     0.239    Phantom     Z-Shift Source    0.000
S:Half Length      0.000    Resolut     P:Half Length     0.100
S:Half Width       0.000    IntFile     P:Half Width      0.100
S:Half Height      0.000    Max Scatter Ord 3
Energy Resolution  9.500

-----
Projection      Hits      Scatt/Tot      Progress
1 of 1          2698975    0.006          16%
      
```

Flags que estão  
ativadas durante  
a simulação.

Figura 26: Layout de uma simulação SIMIND.

O SIMIND permite criar ficheiros características de um radioisótopo. Para tal é inserido um ficheiro na pasta *smc\_dir*, por exemplo *lu177.isd*. O ficheiro contém um texto simples, com a energia em keV e a abundância do fotopico. Para introduzir o ficheiro na simulação, deve ser atribuído um valor negativo ao índice 1 do submenu. Como este valor é utilizado para definir a localização da janela de energia, é essencial a sua correta definição. Na linha de comando deve ser introduzida a opção `/FI:lu177` para indicar qual o ficheiro que se pretender usar<sup>(36)</sup>.

### 3.3.2. Rotina *Scattwin*

A rotina *Scattwin* permite simular múltiplas janelas de energia numa única simulação. Durante a execução da simulação o SIMIND procura por um ficheiro de *input* com uma extensão *\*.win*. Quando não localiza o ficheiro descrito na linha de comandos, procura o ficheiro *scattwin.win*. A rotina é executada a partir da alteração do índice 84=1<sup>(36)</sup>.

A estrutura do ficheiro é simples e fácil de alterar. Cada linha representa uma janela de energia, em que o primeiro e segundo número, definem o limite inferior e superior da janela em keV. A escolha do terceiro número permite selecionar várias opções: quando o número é negativo (e.g. -1), a janela é adicionada à janela que corresponde ao número indicado; se o número é superior a 0 são geradas imagens que contêm apenas eventos de *scatter* segundo a ordem indicada pelo valor<sup>(36)</sup>. As várias opções estão ilustradas no seguinte exemplo:

```

126.0,154.0,0
129.5,150.5,0
133.0,147.0,0
124.0,126.0,-1
126.0,154.0,1
126.0,154.0,2
126.0,154.0,3

```

As três primeiras linhas ilustram três janelas de energia distintas, respetivamente 20%, 15% e 10%, centradas no fotopico do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , de 140 keV. Na quarta linha, o terceiro número indica que esta janela de energia é adicionada à janela da primeira linha. As últimas três janelas permitem criar três imagens representativas de eventos de *scatter* de primeira, segunda e terceira ordem. Os ficheiros de *output* têm o seguinte formato: *out\_air\_w1.a00*; *out\_sca\_w1.a00*; *out\_tot\_w1.a00*. *Air*, *tot* e *sca* representam os fotões primários, fotões dispersos e o total, relativo à primeira janela de energia, *w1*. Os fotões primários podem ser obtidos a partir da subtração da imagem de dispersão à imagem total<sup>(36)</sup>.

Os espectros podem ser extraídos a partir do programa *bis*, segundo os seguintes comandos:

```
bis teste.bis espetro1/spe:1 → permite extrair o espetro referente aos fotões primários
bis teste.bis espetro2/spe:2 → permite extrair o espetro referente ao scatter de ordem 1
bis teste.bis espetro3/spe:3 → permite extrair o espetro referente ao scatter de ordem 2
bis teste.bis espetro4/spe:4 → permite extrair o espetro referente ao scatter de ordem 3
```

### 3.3.3. Programa BIM

O programa BIM permite executar cálculos simples a partir do ficheiro de *output* de imagem, com a extensão *\*.bim*. A linha de comandos que permite iniciar o BIM é composta pelo nome do programa, um ficheiro de *input*, um ficheiro de *output* e *switches* de controlo (opcional), organizados pela seguinte ordem: *c:\simind>bim input output/ switches*. O ficheiro de *input*, *\*.input.bim*, define o ficheiro criado pelo SIMIND que contém a informação referente à imagem. O ficheiro de *output* é criado pelo BIM e armazena as alterações efetuadas. Podem ser aplicadas as seguintes *switches* de controlo<sup>(36)</sup>:

- */SM*: suaviza a imagem com a aplicação de um filtro.
- */LI*: seleciona um número de linhas para o perfil.
- */HO*: perfil horizontal.
- */VE*: perfil vertical.
- */F*: não guardar os resultados num ficheiro com extensão *\*.prn*.
- */1R*: salva apenas os valores de y no ficheiro *\*.prn*.
- */2R*: salva os valores de x e y no ficheiro *\*.prn*.
- */+\**: álgebra com matrizes.
- */IM*: inicia com a imagem definida.
- */PL*: processar um número de imagens.
- */PL*: desenha um gráfico simples.
- */XM* e */YM*: multiplicar os valores de x e y por um valor definido.
- */XP* e */YP*: adicionar aos valores de x e y um valor definido.
- */UT*: definir o limite superior.
- */LT*: definir o limite inferior.
- */NP*: normalizar a um valor definido.
- */CA*: definir uma região de interesse.



### 3.3.4. Programa BIS

O programa BIS permite executar cálculos simples a partir do ficheiro de *output* do espectro de energia, com a extensão *\*.bis*. A linha de comandos que permite iniciar o BIS é composta pelo nome do programa, um ficheiro de *input*, um ficheiro de *output* e *switches* de controlo (opcional), organizados pela seguinte ordem: *c:\simind>bis input output/ switches*. O ficheiro de *input*, *\*.input.bis*, define o ficheiro criado pelo SIMIND que contém a informação referente ao espectro de energia. O ficheiro de *output* é criado pelo BIS e tem a extensão *\*.prn*. Podem ser aplicadas as seguintes *switches* de controlo<sup>(36)</sup>:

- /AS: converter BIS-PRN.
- /BI: converter PRN-BIS.
- /+\*-: álgebra com os ficheiros.
- /SM: suavizar com um filtro, *filter='value'*.
- /SP: extrair espectros do ficheiro *\*.bis*.
- /XM e /YM: multiplicar os valores de x e y por um valor definido.
- /XA e /YA: adicionar aos valores de x e y um valor definido.
- /NP: normalizar a um valor definido.
- /NA: normalizar a área a um valor definido.
- /HI: gerar um histograma no ficheiro *\*.prn*.
- /MX: número máximo de pontos.
- /OY: salva apenas os valores de y no ficheiro *\*.prn*.
- /NR: número de canais no espectro.

### 3.3.5. Extensão e formatos de ficheiro

Numa simulação são utilizados vários ficheiros de *input* e *output* com extensões distintas. Cada extensão caracteriza um ficheiro e permite a sua distinção<sup>(36)</sup>. A tabela 9 identifica as principais extensões dos ficheiros de *input* e *output* do SIMIND.

Tabela 9: Extensões dos vários ficheiros de *input* e *output* do SIMIND<sup>(36)</sup>.

FICHEIROS DE <i>INPUT</i> DO SIMIND	
<i>*.cr3</i>	Extensão de ficheiros que contém tabelas de dados com os valores das seções eficazes dos processos de interação da radiação com a matéria de seção transversal, além de parâmetros característicos do material. Os ficheiros encontram-se organizados na pasta <i>smc_dir</i> ;
<i>*.dmi</i>	Extensão de ficheiros que representam um mapa de densidade binário, utilizado para gerar um fantôma heterogéneo;
<i>*.smc</i>	Extensão que representa o ficheiro de <i>output</i> criado pelo CHANGE, que contém a informação para uma simulação;
<i>*.win</i>	O ficheiro inclui as configurações da janela de energia que se pretende simular. Ficheiro de <i>input</i> para a rotina <i>scattwin</i> ;
<i>*.inp</i>	Ficheiro que inclui as informações relativas aos radioisótopos.
FICHEIROS DE <i>OUTPUT</i> DO SIMIND	
<i>*.a00</i>	Resultados das projeções SPECT simuladas. É um ficheiro binário REAL*4 - 32 bit real;
<i>*.bim</i>	Extensão que contém os dados das imagens. É um ficheiro binário REAL*4 - 32 bit real.;
<i>*.bis</i>	Extensão que contém os dados do espectro simulado. É um ficheiro binário REAL*4 - 32 bit real;

<i>*.res</i>	Ficheiro de resultados que contém os parâmetros calculados a partir da simulação;
<i>*.him, *.h00</i>	Ficheiros que contém a informação de cabeçalho ( <i>header</i> ). A extensão varia de acordo com o tipo de imagem simulada: o <i>*.him</i> é atribuído quando é simulada uma imagem com o formato <i>*.bim</i> ; o <i>*.h00</i> está associado às projeções do estudo de SPECT;
<i>*.csv</i>	Ficheiro de <i>output</i> com várias informações, que resulta do índice 84;
<i>*.lmf</i>	Ficheiro de <i>output</i> da rotina <i>List Mode</i> .

### 3.3.6. Ficheiros de resultados

O SIMIND calcula alguns parâmetros básicos, que são organizados num ficheiro de *output* de resultados, com a extensão *\*.res*. Além disso, este ficheiro engloba os parâmetros de entrada definidos no CHANGE e indicação das *flags*. Os parâmetros apresentados dependem das *flags* escolhidas pelo usuário. Assim, certos resultados dependem da presença do colimador, simulação de um SPECT e presença do fantôma<sup>(36)</sup>. A tabela 10 resume os principais parâmetros determinados pelo SIMIND.

Tabela 10: Parâmetros determinados pelo SIMIND e breve descrição<sup>(36)</sup>.

Parâmetro	Descrição
<i>Collimator efficiency</i>	Determina a eficiência geométrica do colimador. Este parâmetro é definido como a razão entre o número de fótons que atravessa o colimador e o número de fótons emitidos;
<i>Compton area (spectrum)</i>	Integral dos eventos simulados, desde o primeiro canal de energia do espectro até ao limite inferior da janela de energia;
<i>Photo area (spectrum)</i>	Integral dos eventos simulados entre o limite inferior e superior da janela de energia;
<i>Pileup area (spectrum)</i>	Integral dos eventos simulados entre o limite superior da janela de energia e o último canal de energia de espectro;
<i>Fraction compton (window)</i>	Fração de eventos na janela de energia que provêm de fótons que sofreram efeito de <i>Compton</i> ;
<i>Fraction photo (window)</i>	Fração de eventos na janela de energia que provêm de fótons que foram completamente absorvidos no cristal de cintilação;
<i>Scatter/Primary ratio (SF)</i>	Razão entre os fótons que sofreram <i>scatter</i> no fantôma e os fótons que penetraram no fantôma sem interação;
<i>Scatter/Total ratio (ST)</i>	Razão entre os fótons que sofreram <i>scatter</i> no fantôma e o número total de fótons;
<i>Percentage 1st order</i>	Porcentagem de eventos de dispersão com origem em fótons que sofreram uma vez efeito de <i>Compton</i> no fantôma;
<i>Photo absorptions (crystal)</i>	Número de fótons que foram absorvidos do cristal de cintilação, por efeito fotoelétrico;
<i>Compton interact (crystal)</i>	Número de fótons que interagiram por efeito de <i>Compton</i> no cristal de cintilação;
<i>Coherent interact (crystal)</i>	Número de interações coerentes no cristal de cintilação;
<i>Pair productions (crystal)</i>	Número de fótons que interagiram por produção de pares no cristal de cintilação;

<i>Number of detectors hits</i>	Número de fótons que atingiram o cristal de cintilação;
<i>Maximum in calculated spectra</i>	Mostra o valor máximo no espectro de energia;
<i>Count rate (detector)</i>	Mostra a taxa de contagem calculada para todo o espectro. Este valor é baseado na atividade dada pelo índice 25;
<i>Count rate (window)</i>	Mostra a taxa de contagem calculada para a janela de energia definida;
<i>Efficiency (window)</i>	Fração entre o número de fótons detetados no interior da janela de energia e o número de fótons que colidem sobre o cristal;
<i>Efficiency (detector)</i>	Fração entre o número de fótons detetados no espectro de energia e o número de fótons que colidem sobre o cristal;
<i>Peak/Compton (peak)</i>	Razão entre o valor máximo no fotopico máximo e o valor localizado quatro canais de energia abaixo do <i>Compton edge</i> ;
<i>Peak/Compton (area)</i>	Razão entre o integral de contagens da janela de energia e o integral de contagens abaixo do limite inferior da janela de energia;
<i>Peak/Total</i>	Razão entre o integral de contagens da janela de energia e o integral de contagens do espectro de energia;
<i>Sensitivity</i>	Razão entre a taxa de contagens da janela de energia e a atividade definida no índice 25 (cps/MBq);
<i>Sensitivity</i>	Razão entre a taxa de contagens da janela de energia e a atividade definida no índice 25 (cpm/ $\mu\text{Ci}$ );
<i>Comments</i>	Linha de comentários opcional, definida na opção 9 do menu principal.

### 3.3.7. Análise de imagem e espectros

Para visualizar as imagens simuladas pelo SIMIND (\*.bim) foi utilizado o programa *Image Processing and Analysis in Java* (ImageJ). O *ImageJ* é escrito em Java e está disponível de forma gratuita em <https://imagej.nih.gov/ij/>. Dispõe de um conjunto variado de ferramentas que permite ao utilizador desenvolver uma série de tarefas ao nível de processamento de imagem, como, edição, melhoria de imagem, análise e operações geométricas<sup>(33)</sup>.

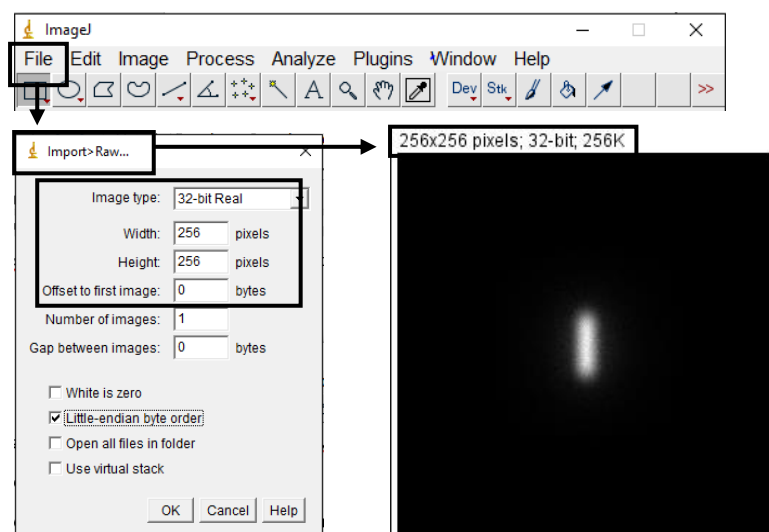


Figura 27: Layout de um simulação SIMIND.

O ficheiro de imagem tem o formato 32-bit Real. Para visualizar uma imagem simulada é necessário seguir as seguintes orientações: “File --> Import --> Raw”. Na janela “Raw”, ilustrada na figura 27, é necessário alterar o tipo de imagem para 32-bit Real e seleccionar *Little-endian byte order*. De acordo com as dimensões e o número de imagens que se pretende visualizar devem ser alterados os parâmetros *width*, *height* e *number of images*. A opção *white is zero* altera a escala de cores e a opção *open all files in folder* permite abrir todos os ficheiros numa pasta de trabalho<sup>(36)</sup>.

### 3.3.8. Fantôma

O organismo humano é um sistema tridimensional, composto por tecidos heterogêneos com diversas formas e densidades. Por este motivo, a análise dos processos de interação da radiação com os tecidos torna-se um processo complexo. O termo fantôma refere-se a um modelo que pretende reproduzir uma estrutura de interesse, permitindo simular a deposição de energia nos tecidos<sup>(30)</sup>.

O índice 14 permite modificar o tipo de fantôma a simular. Quando se pretende simular um fantôma retangular é introduzido o valor 14=2; para fantômas cilíndricos vertical e horizontal é escolhido o valor 14=3 e 14=4, respetivamente. Quando é seleccionado um valor negativo, o fantôma é simulado a partir de um mapa de densidade binário definido num ficheiro de *input*. Os índices 5 a 7 definem as dimensões do fantôma, nas direções x, y e z. Os valores inseridos correspondem a metade da dimensão total pretendida<sup>(36)</sup>. A figura 28 ilustra o sistema de coordenadas aplicado na definição da fonte e fantôma.

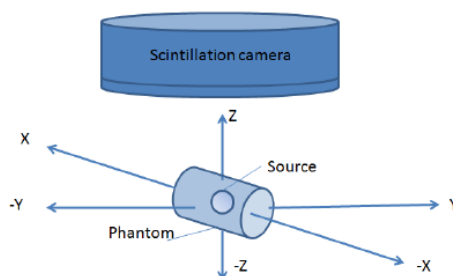


Figura 28: Sistema de coordenadas para definir as dimensões da fonte de radiação e fantôma.

### 3.3.9. Características dos radionuclídeos

Conforme foi referido anteriormente, em Medicina Nuclear podem ser utilizados diversos radionuclídeos com características distintas. No presente trabalho serão considerados três radioisótopos:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{90}\text{Y}$  e  $^{177}\text{Lu}$ . Para cada é descrito as principais características.

### 3.3.9.1. Tecnécio-99m

O tecnécio foi o primeiro elemento químico a ser produzido de forma artificial, conhecendo-se atualmente 27 isótopos. O tecnécio situa-se no sétimo grupo da tabela periódica, entre o rênio e o manganês. As propriedades químicas do tecnécio são semelhantes às do rênio, principalmente no que diz respeito à formação de ligações covalentes<sup>(6)</sup>.

O  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  é o um dos isómeros metaestáveis do tecnécio. É o isótopo mais relevante devido à sua importância em Medicina Nuclear. Quando ionizado, o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  exibe múltiplos estados de oxidação (-7 a -1), o que facilita a sua ligação a substratos orgânicos ou moléculas, permitindo a obtenção de radiofármacos para estudo de diversas funções biológicas<sup>(6)</sup>.

É obtido em resultado do decaimento do  $^{99}\text{Mo}$ . O  $^{99}\text{Mo}$  possui uma semivida física de 66 h e decai por emissão  $\beta^-$ . Cerca de 87% deste decaimento origina o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  e os restantes 13% dá origem a  $^{99}\text{Tc}$  (c.f. figura 29). O  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  tem um período de semivida física de aproximadamente 6 h e decai para tecnécio-99 ( $^{99}\text{Tc}$ ), por decaimento gama. O  $^{99}\text{Tc}$  tem um tempo de semivida física de  $2,1 \times 10^5$  anos e decai para ruténio-99 por emissão  $\beta^-$ <sup>(3,9)</sup>.

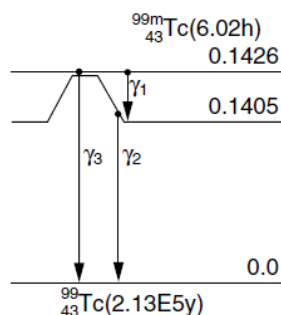
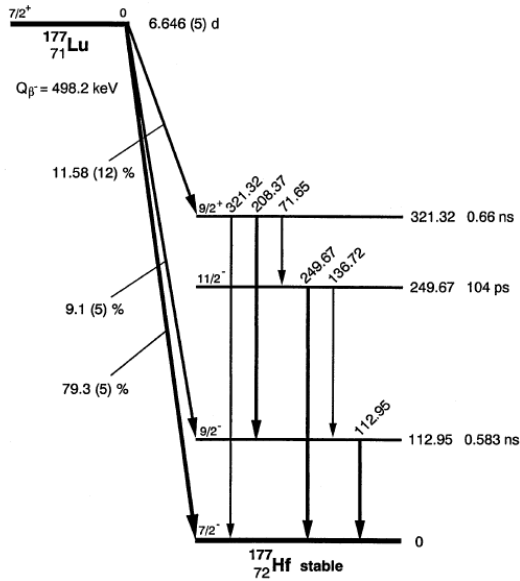


Figura 29: Esquema de decaimento do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ <sup>(3)</sup>.

A probabilidade de decaimento mais elevada, 89%, corresponde à emissão de radiação gama com energia monocromática de 140 keV. Estas características são consideradas ideais para a aquisição de imagem em Medicina Nuclear Convencional. Para além disso, pode ser obtido *in situ*, a partir do gerador  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  o que explica a sua grande utilização<sup>(3)</sup>.

### 3.3.9.2. Lutécio-177

O  $^{177}\text{Lu}$  é um radionuclídeo com um tempo de semivida física de 6,65 dias (162 h). De acordo com o esquema de decaimento, a desintegração do  $^{177}\text{Lu}$  ocorre através da emissão de partículas  $\beta^-$  para o estado fundamental estável de  $^{177}\text{Hf}$ , com 79,4%. Contudo, pode decair para estados excitados de  $^{177}\text{Hf}$ , por emissão  $\beta^-$ . Este processo é seguido pela emissão de radiação  $\gamma$  com várias gamas de energia, com energias compreendidas entre 71 e 321 keV. Duas das transições, de energia 112,9 (6,17%) e 208,4 keV (10,36%) têm sido utilizadas com sucesso nos estudos de imagem com  $^{177}\text{Lu}$  (c.f. figura 31)<sup>(17,37)</sup>. A tabela 11 sumariza as diferentes gamas de energia de emissão do  $^{177}\text{Lu}$  e respetivas intensidades.

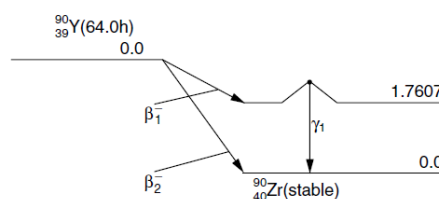
Figura 31: Esquema de decaimento do  $^{177}\text{Lu}$ .Tabela 11: Gamas de energia de emissão do  $^{177}\text{Lu}$ .

Energia máxima de $\beta^-$ (keV)	Percentagem (%)
176,98	11,58
248,63	0,053
385,35	9,1
498,3	79,4
Energia da radiação $\gamma$ (keV)	Intensidade (%)
71,65	0,172
112,95	6,17
136,72	0,0469
208,37	10,36
249,57	0,2008
321,32	0,210

A energia cinética máxima das partículas  $\beta^-$  emitidas é de 498,3 keV. No entanto, a percentagem de partículas  $\beta^-$  emitidas com o valor máximo é baixa. No espectro de emissão  $\beta^-$  a energia de maior frequência corresponde a aproximadamente 1/3 da energia máxima<sup>(22)</sup>. Assim, a energia cinética média é aproximadamente de 134 keV. As partículas  $\beta^-$  têm uma penetração máxima e média em tecido mole de 1,7 mm e 0,23 mm, respetivamente<sup>(22,37)</sup>. A interação das partículas  $\beta^-$  com os tecidos origina o fenómeno *Bremsstrahlung*. Segundo o autor, cerca de 85% do efeito origina fótons com energia abaixo de 50 keV, cujo o efeito pode contribuir para o *background* visualizado na gama das baixas energias do espectro<sup>(37)</sup>.

### 3.3.9.3. Ytrio-90

O  $^{90}\text{Y}$  tem um período de semivida física de aproximadamente 2,67 dias e decai para o estado fundamental de zircónio-90 ( $^{90}\text{Zr}$ ), por decaimento  $\beta^-$ , com uma probabilidade de 99,9%. Uma pequena percentagem, decai para o estado excitado de  $^{90}\text{Zr}$ , por decaimento  $\beta^-$ , com uma energia cinética máxima de 0,52 MeV e uma energia cinética média de 0,20 MeV. Este processo de decaimento é seguido pela emissão de positrões ( $\sim 0,0032\%$ ). O  $^{90}\text{Y}$  é usualmente considerado um emissor  $\beta^-$  puro, uma vez que a percentagem para este tipo de decaimento é muito baixa (c.f. figura 32)<sup>(17)</sup>.

Figura 32: Esquema de decaimento do  $^{90}\text{Y}$ <sup>(3)</sup>.

A energia cinética máxima das partículas  $\beta^-$  emitidas é de 2,28 MeV e a energia cinética média é de 0,93 MeV. As partículas  $\beta^-$  têm uma penetração máxima e média em tecido mole de 11 mm e 2.5 mm, respetivamente. As suas características favoráveis tornam o  $^{90}\text{Y}$  um dos principais radionuclídeos aplicados em terapia<sup>(3)</sup>.

### 3.3.10. Simulação da E-Cam

A câmara gama E-Cam da *Siemens* foi modelada a partir do SIMIND Monte Carlo. O equipamento consiste num colimador removível, um cristal de cintilação NaI(Tl), um guia de luz e uma série de tubos fotomultiplicadores. As especificações do cristal são as seguintes: 9,5 cm de espessura e área de 59,1×44,5 cm<sup>2</sup>. A luz gerada pelo cristal é coletada por uma matriz composta por 59 tubos fotomultiplicadores, 53 com 7,6 cm e 6 com 5,1 cm de diâmetro. Um guia de luz permite um bom acoplamento ótico entre o cristal e os tubos fotomultiplicadores<sup>(31)</sup>. Estas especificações foram inseridas no *Main Page 2*, mantendo-se em todos os ensaios efetuados, de acordo com o descrito na tabela 12.

Tabela 12: Especificações gerais introduzidas no *Main Page 2* para as simulações SIMIND Monte Carlo.

<i>CHANGE: Main Page for input to SIMIND</i>	
<i>Phantom soft tissue</i>	H <sub>2</sub> O
<i>Phantom bone tissue</i>	Bone
<i>Cover material</i>	Aluminium
<i>Crystal material</i>	NaI(Tl)
<i>Backscatter material</i>	PMT
<i>Scintillation camera parameters - Setup 1</i>	
<i>Crystal: Half Length/Radius</i>	29.550 cm
<i>Crystal: Thickness</i>	0,950 cm
<i>Crystal: Half Width</i>	22.250 cm
<i>Backscattering Material: Thickness</i>	10,000 cm
<i>Thickness of Cover</i>	0,200 cm
<i>Scintillation camera parameters - Setup 2</i>	
<i>Photon Direction</i>	2.000 deg
<i>Energy Resolution (140 keV)</i>	9.500 %
<i>Intrinsic Resolution (140 keV)</i>	0.350 cm
<i>keV/Channel</i>	1.000 keV
<i>Image Parameters and other settings</i>	
<i>Energy Spectra Channels</i>	512.000
<i>Cut-off energy to terminate photon history</i>	0.000
<i>CVS File Routine</i>	1.000
<i>Dynamic Study (Work in progress)</i>	0.000

3.3.11. Rotina do colimador

O índice 53 permite definir o tipo de rotina de colimador aplicada. A rotina referente ao valor 53=0, diz respeito a um colimador padrão, desenvolvido por *Eric C. Frey et al.* A rotina 53=1 define um colimador paralelo com orifícios hexagonais ou retangulares, utilizado em simulações onde se pretende avaliar a penetração e dispersão dos fótons<sup>(36)</sup>. De acordo com a literatura optou-se por incluir a rotina 1 nas simulações efetuadas, sendo mantida a sua seleção durante o estudo<sup>(17,38–42)</sup>.

O ficheiro *collim.col* que se encontra na pasta *smc\_dir* contém a informação das características dos vários colimadores para as câmaras gama reconhecidas pelo SIMIND. A figura 33 ilustra uma seção do banco de dados do ficheiro *collim.col* que inclui os colimadores da E-Cam<sup>(36)</sup>. A câmara gama utilizada nas medidas experimentais possui três colimadores. Assim, nas simulações apenas serão utilizados os colimadores LEHR, ME e HE. A alteração do colimador é efetuada com a introdução de *\*SE-colimador* em *Select an Index Number* (c.f. figura 34).

```
COLLIMATOR DATA BASE FOR SIMIND: Note a valid record must start with the character '*'.
All other records are regarded as comments.
If IHAL negative for hex then shape rotated 90 degrees.

Code,Diam,Septa,Length,HoleShape,ColType,Fokal,Unused,unused,unused,Comments
-----
; SE = E CAM SIEMENS MEDICAL SYSTEM
;
*SE-LEHS 0.254 0.036 2.405 3 0 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 Low-Energy High Sensitivity
*SE-LEAP 0.145 0.020 2.410 3 0 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 Low-Energy All Purpose
*SE-LEHR 0.111 0.016 2.405 3 0 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 Low-Energy High Resolution
*SE-LEUR 0.116 0.013 3.580 3 0 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 Low-Energy Ultra-High Resolution
*SE-LEFB 0.153 0.016 3.500 4 0 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 Low-Energy Fan-Beam
*SE-ME 0.294 0.114 4.064 3 0 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 Medium Energy
*SE-HE 0.340 0.200 5.080 3 0 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 High Energy
*SE-UHE 0.250 0.340 5.050 3 0 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 Ultra-High Energy
```

Figura 33: Seção do banco de dados do ficheiro *collim.col* que inclui a gama de colimadores correspondentes à E-Cam.

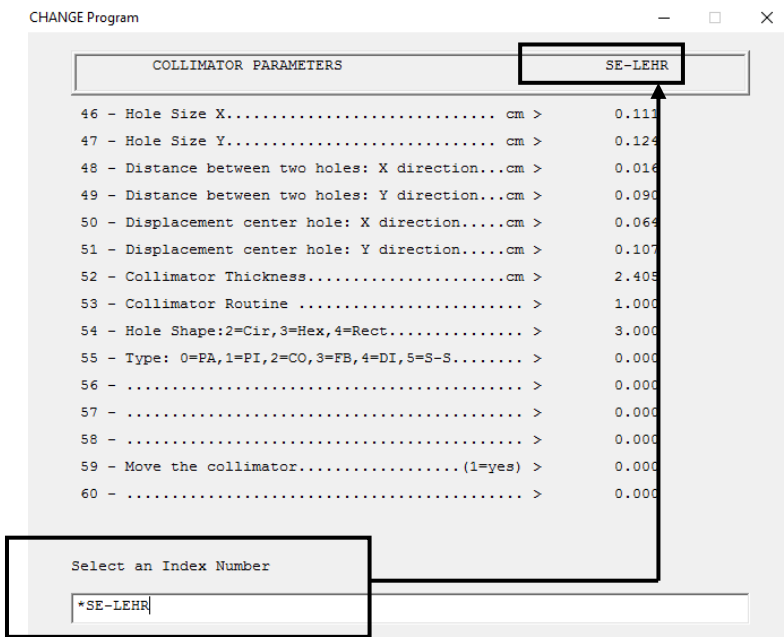


Figura 34: Main page para alteração do colimador no SIMIND Monte Carlo.



As informações referentes aos colimadores encontram-se dispostas na tabela 13 e 14.

Tabela 13: Diferentes colimadores utilizados na E.Cam da Siemens.

SE = E.CAM Siemens Medical System		
Colimador	Código	Designação
LEHS	*SE-LEHS	<i>Low-Energy High Sensitivity</i>
LEAP	*SE-LEAP	<i>Low-Energy All Purpose</i>
LEHR <sup>a</sup>	*SE- LEHR	<i>Low-Energy High Resolution</i>
LEUR	*SE-LEUR	<i>Low-Energy Ultra-High Resolution</i>
LEFB	*SE-LEFB	<i>Low-Energy Fan-Beam</i>
ME <sup>a</sup>	*SE- ME	<i>Medium Energy</i>
HE <sup>a</sup>	*SE-HE	<i>High Energy</i>
UHE	*SE-UHE	<i>Ultra-High Energy</i>

<sup>a</sup> Colimadores utilizados nas simulações e medições experimentais.

Tabela 14: Caraterísticas dos colimadores LEHR, ME e HE da E-Cam.

Parâmetro	Colimador		
	LEHR	ME	HE
<i>Hole Size X (cm)</i>	0.111	0.294	0.340
<i>Hole Size Y (cm)</i>	0.124	0.329	0.380
<i>Distance between two holes: X-direction (cm)</i>	0.016	0.114	0.200
<i>Distance between two holes: Y-direction (cm)</i>	0.090	0.362	0.536
<i>Displacement center hole: X-direction (cm)</i>	0.064	0.204	0.270
<i>Displacement center hole: Y-direction (cm)</i>	0.107	0.345	0.458
<i>Collimator Thickness (cm)</i>	2.405	4.064	5.080
<i>Hole Shape</i>	3.000 = hexagonal		
<i>Type of Collimator</i>	0 = <i>parallel</i>		
<i>Collimator Routine</i>	53 = 1		

#### 3.3.11.1. Seleção do colimador e janela de energia

Os dados para a dosimetria do paciente na terapia com peptídeos marcados com  $^{177}\text{Lu}$  são geralmente obtidas por imagens de emissão planar ou tomográfica. Uma vez que a dosimetria interna pode envolver imprecisões apreciáveis, é necessário a delimitação precisa dos órgãos e estruturas biológicas<sup>(4,20)</sup>.

O *scatter* é um dos principais fatores de degradação da qualidade de imagem em Medicina Nuclear. A interação dos fótons com as estruturas biológicas, com o meio entre o paciente e a superfície externa da câmara gama e com as estruturas que compõe o equipamento, contribuem para os fenómenos de dispersão. Para obter um compromisso entre uma estatística de contagem adequada para a imagem, tempo de aquisição razoável e a condição física do paciente, é utilizada uma janela de energia, que apesar de limitada, permite a deteção de fótons que sofrem fenómenos de dispersão. Segundo os autores, existem casos em que a

dispersão pode representar cerca de metade de todos os eventos detetados na janela de energia, o que condiciona a resolução e qualidade de imagem<sup>(43)</sup>.

As estruturas internas do equipamento seguidas ao cristal de cintilação, tais como o guia de luz e tubos fotomultiplicadores, podem contribuir para a retrodifusão, nomeadamente em radionuclídeos de alta energia, como o  $^{131}\text{I}$ . A modelação destas estruturas é difícil devido à sua geometria complexa. A retrodifusão destes fótons de volta ao cristal pode causar a degradação da qualidade de imagem, uma vez que podem ser aceites pela janela de energia<sup>(43,44)</sup>. Assim, importa seleccionar de forma correcta a janela de energia, de modo a limitar a detecção de fenómenos de dispersão, retrodispersão, eventos de transmissão entre septos, garantindo uma estatística de contagem adequada.

O *Bremsstrahlung* tem origem na interação das partículas  $\beta^-$  com a matéria. Apresenta um espectro de energia contínuo e sem fotopico pronunciado (c.f. figura 35)<sup>(38)</sup>. As partículas  $\beta^-$  não podem ser detetadas diretamente pelos equipamentos. Contudo, este pode ser utilizado para imagem da distribuição dos emissores  $\beta^-$  através do fenómeno de *Bremsstrahlung*<sup>(8,17)</sup>.

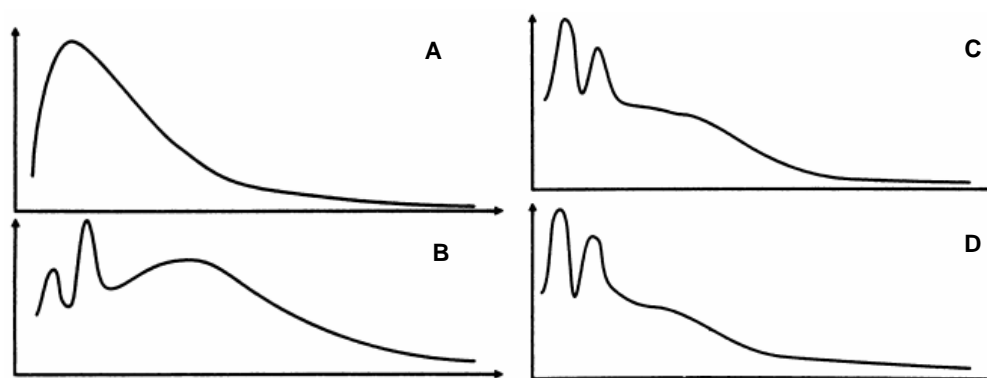


Figura 35: Espectros de  $^{90}\text{Y}$ . A - Espectro de energia de  $^{90}\text{Y}$  sem colimador (espectro contínuo de *Bremsstrahlung*); B - Espectro de energia de  $^{90}\text{Y}$  com o colimador de baixa energia LEAP; C - Espectro de energia de  $^{90}\text{Y}$  com o colimador de média energia; D - Espectro de energia de  $^{90}\text{Y}$  com o colimador de alta energia. Nos espectros com colimador verifica-se a presença de um pico de raios-X característico do chumbo, na ordem dos 75 keV<sup>(45)</sup>.

Segundo *Roshan et al*, a ausência de um fotopico pronunciado no espectro de *Bremsstrahlung* do  $^{90}\text{Y}$ , um emissor  $\beta^-$  puro, é a principal razão para a baixa qualidade das imagens de SPECT. Nestas condições, a maioria dos fótons com energia abaixo de 60 keV são atenuados no corpo do paciente. Para energias superiores a 500 keV, os fótons conseguem penetrar os septos do colimador. Assim, de acordo com os autores, a janela de energia ótima deverá estar contida entre os valores acima descritos<sup>(38)</sup>. Desta forma, a configuração da janela de energia é importante, mesmo sem fotopico pronunciado. *Dewaraja et al*. aponta que janelas que incluem energias abaixo de 100 keV podem implicar um *downscatter* elevado e uma contribuição significativa de raios-X característicos do chumbo. Idealmente para cada radionuclídeo, a janela de energia deve ser otimizada, a partir de simulações Monte Carlo e do uso de fantômas com atividade conhecida<sup>(27)</sup>.

De acordo com *Rong et al.*, *Ljungberg* e *Shen et al.*, a natureza contínua do espectro de *Bremsstrahlung* impossibilita que a rejeição de *scatter* seja efetiva, uma vez que existe um número substancial de fótons dispersos detetados, independentemente da janela<sup>(8,44,45)</sup>. A dependência espacial e energética da produção de *Bremsstrahlung* origina uma limitação inerente na resolução espacial na imagem, uma vez que fótons de *Bremsstrahlung* de maior energia têm origem próxima do local de decaimento. Contrariamente, a origem da maioria dos fótons de baixa energia é distante do ponto de desintegração<sup>(17)</sup>.

A qualidade de imagem nas imagens planares e SPECT em terapia é também afetada por componentes de penetração e dispersão no colimador. Estes fenómenos dependem da escolha do colimador e da energia característica do radionuclídeo<sup>(38,40)</sup>. A magnitude de ambos os efeitos deve ser considerada para radionuclídeos de elevada energia, tal como o  $^{131}\text{I}$ . A penetração septal e eventos de *scatter* podem originar fótons com energia dentro dos limites da janela de energia, sendo considerados para imagem. A presença de elevados índices de penetração septal e dispersão, degrada a resolução espacial, contraste, precisão e qualidade de imagem. A quantificação destes índices é difícil, sendo utilizados técnicas de simulação de Monte Carlo para análise da sua magnitude<sup>(40)</sup>.

Em Medicina Nuclear Convencional são adquiridas imagens com radionuclídeos emissores gama que detêm fotopicos bem definidos, como o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ <sup>(38)</sup>. Contrariamente, o  $^{177}\text{Lu}$  é um radionuclídeo com várias gamas de emissão, e consequentemente vários fotopicos principais. Além disso é um emissor  $\beta^-$ , característica que lhe confere o interesse de aplicação em terapia com radionuclídeos<sup>(20)</sup>. A figura 36 ilustra o espectro de emissão de uma fonte de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  em contraste com o espectro de emissão múltiplo do  $^{177}\text{Lu}$ , num fantoma de água<sup>(41)</sup>.

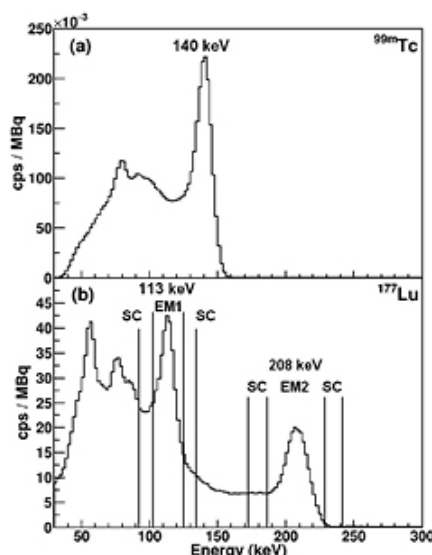


Figura 36: Espectro de emissão de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  e  $^{177}\text{Lu}$  medido com uma câmara gama *Infintec-Hawkeye-4* (GE Healthcare). Os espectros foram adquiridos num fantoma de água, com o colimador LEHR, para o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , e com o colimador MEGP, para o  $^{177}\text{Lu}$ . As linhas verticais indicam os limites da janela de energia (EM) e das janelas para correção de dispersão (SC). Verifica-se uma maior complexidade do espectro de emissão do  $^{177}\text{Lu}$ , comparativamente ao espectro de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ <sup>(41)</sup>.

O  $^{177}\text{Lu}$  apresenta dois fotopicos principais que podem ser utilizados na aquisição de imagens, os fotopicos de 113 e 208 keV. De acordo com a literatura, a imagem com  $^{177}\text{Lu}$  pode ser adquirida com colimadores de baixa energia ou média energia<sup>(8,17,20,27,37,39)</sup>.

De acordo com *Nijs et al.*, os colimadores de baixa energia são adequados para energias inferiores a 160 keV. Quando são utilizados radionuclídeos com energias superiores, poderá ocorrer penetração entre os septos do colimador. Isto torna estes colimadores inadequados para a energia do fotopico de 208 keV. Alguns centros de imagem apenas utilizam o ME e uma janela de energia centrada em 208 keV, devido ao *downscatter* do fotopico de 208 keV na janela de 113 keV (fenómenos de dispersão e retrodifusão no cristal). A aquisição de dados com utilização de duas janelas de energia melhorará a estatística de contagem e poderá contribuir para uma melhoria do contraste e um menor tempo de imagem. É recomendada a aplicação de técnicas de correção de dispersão quando utilizadas duas janelas de energia<sup>(39)</sup>. Os cálculos de Monte Carlo podem ajudar a caracterizar a contribuição relativa dos vários componentes para a imagem. Os resultados ilustrados na figura 37 são um exemplo dessa caracterização, sendo obtidos com o SIMIND Monte Carlo. Verifica-se que grande parte dos eventos que contribuem para a imagem de  $^{177}\text{Lu}$  são geometricamente colimados, ou seja, não sofrem interação no colimador. Cerca de 4% resulta da penetração septal nos septos do colimador. Uma percentagem significativa de eventos sofreu dispersão no fantôma. Segundo *Ljungberg*, o colimador ME é o mais adequado para a energia de 208 keV, o que se reflete nos valores acima referidos. Para o  $^{90}\text{Y}$ , a maior contribuição para a imagem, tem origem em eventos que sofrem dispersão no fantôma e retrodispersão no cristal, respetivamente. De acordo com o autor, este efeito ocorre devido à elevada energia dos fótons de *Bremsstrahlung* do  $^{90}\text{Y}$ , que conseguem penetrar nos septos do colimador e cristal com energia suficiente para contribuir com eventos na janela de energia<sup>(8)</sup>.

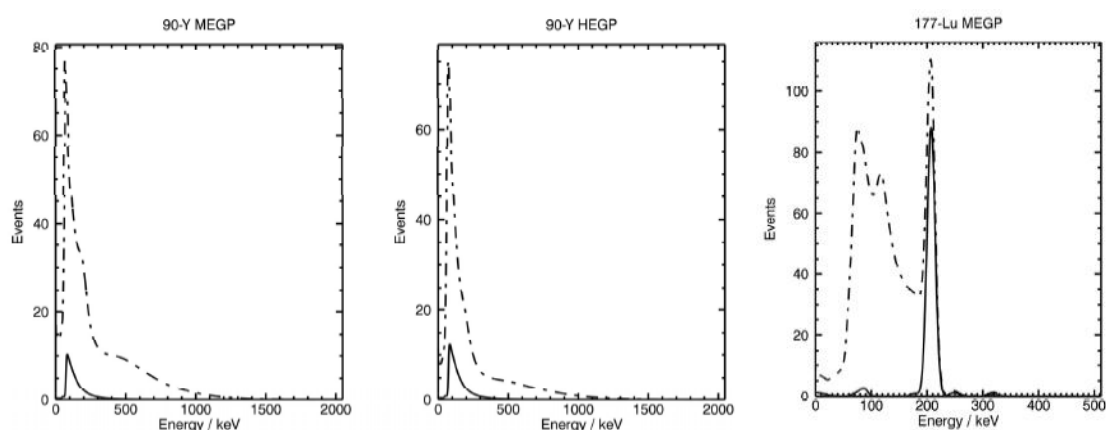


Figura 37: Espectros de energia de  $^{90}\text{Y}$  e  $^{177}\text{Lu}$ , obtidos com o SIMIND Monte Carlo. As linhas a tracejado indicam os eventos totais e as linhas sólidas indicam os eventos geometricamente colimados<sup>(8)</sup>.

Segundo o descrito por *Dewaraja et al.* para radionuclídeos com gamas de emissão de várias energias, o colimador recomendado é o ME ou HE, devido ao efeito de penetração septal com

origem na interação de fótons de maior energia, e pela quantidade considerável de *Bremsstrahlung*, característica dos emissores  $\beta^-$ . A figura 38 ilustra três simulações SIMIND Monte Carlo, de uma fonte pontual colocada num fantôma de água esférico, com 11 cm de raio, a uma distância de 13 cm da superfície do colimador. Para o radionuclídeo  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  foi aplicado o colimador de baixa energia, para o  $^{90}\text{Y}$  o colimador de alta energia e para o  $^{177}\text{Lu}$  o de média energia. São verificadas diferenças ao nível da curva, assim como, elevado *downscatter* no espectro de  $^{177}\text{Lu}$  e ausência de fotopico no espectro  $^{90}\text{Y}$  (c.f. figuras 38 e 39). As frações de eventos *geometric/total*, *septal penetration/total* e *scatter/total* são respetivamente: 74,8%, 9,4% e 15,9% para o  $^{90}\text{Y}$  e 92,1%, 5,1% e 2,8% para o  $^{177}\text{Lu}$ <sup>(27)</sup>.

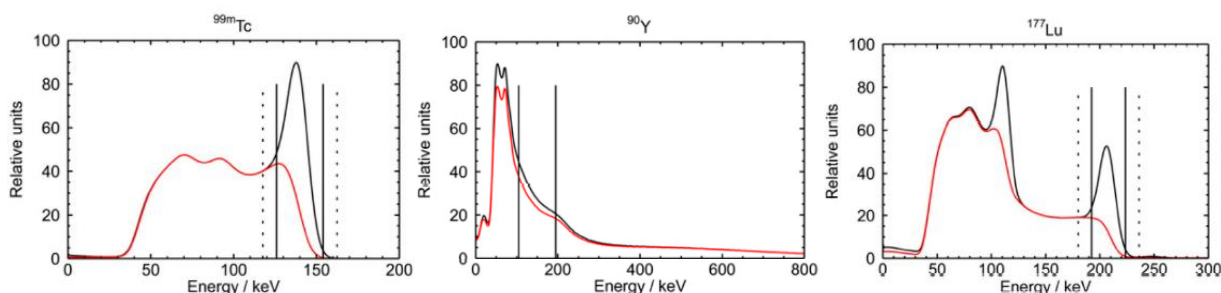


Figura 38: Espectros de energia de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{90}\text{Y}$  e  $^{177}\text{Lu}$ , obtido com o SIMIND Monte Carlo. As linhas sólidas indicam os eventos totais e as linhas a vermelho definem os eventos que sofreram efeitos de penetração septal, dispersão no colimador e efeito de Compton. As configurações para a janela de energia e janelas de dispersão adjacentes estão indicadas, respetivamente, por linhas verticais sólidas e tracejadas<sup>(27)</sup>.

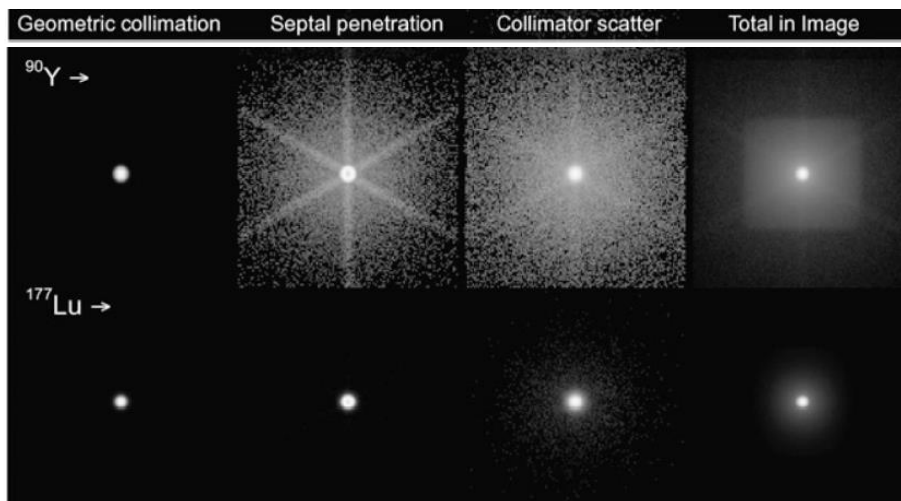


Figura 39: Componentes de resposta do colimador a uma fonte isotrópica de  $^{90}\text{Y}$  e  $^{177}\text{Lu}$  (*geometric collimation* - eventos que não sofrem interação no colimador; *septal penetration* - eventos que penetram nos septos do colimador; *collimator scatter* - eventos que sofrem dispersão no colimador), obtidos por simulações SIMIND Monte Carlo. Cada imagem está normalizada ao seu valor máximo<sup>(27)</sup>.

A tabela 15 ilustra a sensibilidade do sistema em cps/MBq para estudos de imagem adquiridos com uma janela de energia de 15% e 20%, centrada nos fotopicos de 113 e 208 keV, utilizando métodos de Monte Carlo. Os estudos foram realizados com quatro colimadores distintos (da *GE Healthcare*), para duas espessuras de cristal de cintilação NaI(Tl). A fonte de radiação,

um disco de *Petrilike* com 10 cm de diâmetro, foi colocada no ar, a uma distância de 10 cm da superfície do colimador. Para cada teste é identificada, entre parênteses, a fração de contagens detetadas devido a efeitos de penetração septal e dispersão no colimador<sup>(37)</sup>.

Tabela 15: Simulação da sensibilidade de um sistema de câmara gama (cps/MBq), para os dois fotopicos do  $^{177}\text{Lu}$ . Entre parênteses é indicada a fração de contagens detetadas devido a efeitos de penetração septal e dispersão no colimador<sup>(37)</sup>.

Cristal	Colimador	Janela centrada em 113 keV		Janela centrada em 208 keV	
		15%	20%	15%	20%
3/8"	HE	6.8 (3.0%)	7.5 (3.1%)	7.0 (6.8%)	7.2 (6.9%)
3/8"	ME	5.8 (3.3%)	6.3 (3.5%)	6.0 (7.8%)	6.1 (8.0%)
3/8"	LEGP	16.1 (31.8%)	18.6 (35.4%)	71.5 (84.7%)	74.6 (84.9%)
3/8"	LEHR	12.0 (43.5%)	14.3 (47.9%)	70.3 (90.4%)	73.2 (90.5%)
5/8"	HE	6.7 (2.9%)	7.3 (2.9%)	9.5 (6.9%)	9.8 (7.0%)
5/8"	ME	5.7 (3.2%)	6.2 (3.3%)	8.1 (7.8%)	8.3 (7.9%)
5/8"	LEGP	14.1 (22.7%)	16.0 (26.0%)	95.1 (84.4%)	98.6 (84.5%)
5/8"	LEHR	9.9 (32.3%)	11.4 (36.1%)	92.9 (90.1%)	96.6 (90.3%)

Apesar de a sensibilidade do sistema ser superior para os colimadores de baixa energia (LEGP e LEHR), comparativamente a colimadores de média (ME) e alta energia (HE), os de ME são preferíveis para a aquisição de imagem de  $^{177}\text{Lu}$ . Segundo os autores, esta escolha deve-se a uma menor probabilidade de efeitos de penetração septal e dispersão no colimador pelos fótons de maior energia emitidos por  $^{177}\text{Lu}$ . Comparativamente aos de HE, os colimadores ME têm uma sensibilidade inferior para 208 keV, contudo, têm associados uma melhor resolução espacial, devido às características intrínsecas e dimensão dos septos<sup>(37)</sup>.

Para a gama de 208 keV, com cristal de maior dimensão 5/8", foi obtida uma melhor sensibilidade do que o cristal padrão de 3/8", o que conduz a uma diminuição do ruído estatístico na imagem (melhor razão sinal/ruído), e consequentemente do tempo de imagem. Segundo os autores, a sensibilidade para 113 keV é superior para o cristal de 3/8", devido à contribuição de fótons de 208 keV que sofrerem fenómenos de retrodispersão no material interno do equipamento, sendo detetados<sup>(37)</sup>.

Assim, de acordo com *Ljungberg et al.*, quando empregue o colimador ME, deve ser seleccionada uma janela de 15% a 20% centrada no fotopico de 208 keV. Se o número de contagens for insuficiente para um tempo de aquisição útil, poderá ser aplicada uma segunda janela de energia centrada no fotopico de 113 keV. Se for escolhido um colimador de baixa energia (LEHR ou LEGP), será preferível escolher uma única janela de 20% centrada no fotopico de 113 keV, uma vez que a contribuição do efeito de penetração septal é superior para 208 keV, o que degrada a qualidade de imagem. No entanto, uma parte das contagens adquiridas terá origem em fótons de maior energia que sofrerem efeito de *Compton* nos tecidos e dispersão no colimador<sup>(37)</sup>.

A figura 40 ilustra dois espectros de energia adquiridos com os colimadores LEGP e ME. Para tal, foi efetuada uma simulação Monte Carlo (não é identificado o método aplicado) de um sistema SPECT com um cristal NaI(Tl) de 5/8" (FWHM=9,5% para 140 keV). O paciente foi simulado a partir de um fantôma XCAT, com o objetivo de obter uma distribuição típica de uma imagem realizada 24 h após a injeção de 7,4 GBq de  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE<sup>(37)</sup>.

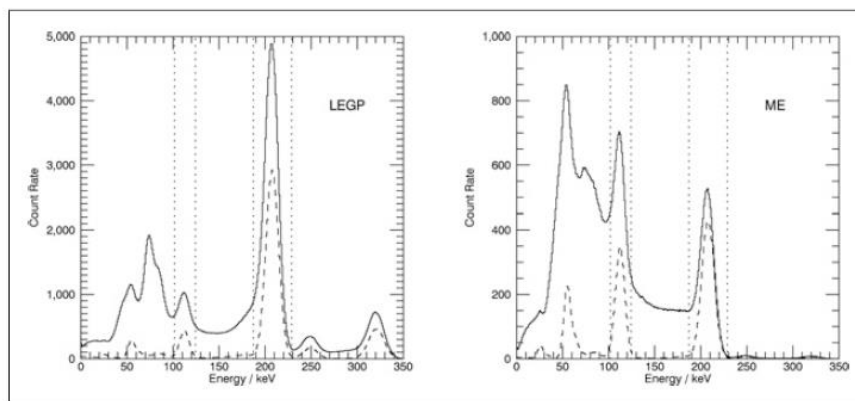


Figura 40: Espectros de energia simulados a partir da injeção de 7,4 GBq de  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, com o fantôma XCAT e os colimadores LEGP e ME (GE Infinia). As linhas sólidas representam o espectro total e as linhas a tracejado dizem respeito aos fótons primários (sem interação com o fantôma e colimador). Para cada caso, foi selecionada uma janela de energia de 20% centrada nos fotopicos de 113 keV e 208 keV. Importa visualizar as diferenças entre a curva do espectro e respectivas taxas de contagem<sup>(37)</sup>.

Ambos os espectros correspondem à mesma atividade de origem, contudo a sua forma e taxa de contagem é diferente. Ambos apresentam *scatter* elevado na região inferior do espectro. Devido à penetração septal, no espectro com o LEGP, o fotopico de 208 keV tem uma taxa de contagem significativamente superior, apesar da intensidade de decaimento próxima nas duas transições. Dois fotopicos de menor abundância (249,7 e 321,3 KeV) apenas são visíveis no espectro adquirido com LEGP<sup>(37)</sup>.

Além do efeito de penetração septal, a contribuição de fótons que sofrerem efeito de *Compton* também influencia a qualidade de imagem. A tabela 15 resume os resultados de simulações para duas espessuras de cristal (3/8" e 5/8"), quatro colimadores (LEHR, LEGP, ME e HE) e duas janelas de energia (15 e 20%) centradas em 113 e 208 keV. Para a janela centrada em 208 keV, o rácio *scatter*/total estava na faixa de 0,17-0,27 com valores ligeiramente inferiores para espessuras de cristal superior. Para as mesmas condições no fotopico 113 keV os rácios têm valores superiores, o que reflete a deteção de fótons de 208 keV que sofrerem fenómenos de retrodispersão e dispersão. Segundo o autor, quando é utilizada uma janela de energia centrada em 113 keV é importante usar um método de correção de dispersão para compensar os fenómenos de dispersão detetados<sup>(37)</sup>.

# Capítulo 4

## Resultados experimentais

De forma a atingir os objetivos propostos e para uma melhor perceção, foi adotada a seguinte metodologia, dividida em três partes. Em cada parte, são apresentados os resultados obtidos com medições efetuadas com uma câmara gama, e a reprodução destas medições utilizando simulações SIMIND Monte Carlo. A figura 41 ilustra o esquema de testes seguido, assim como, um breve resumo destes.

Medições	Simulação
Aquisição do espectro de tecnécio-99m, ytrio-90 e lutécio-177	Aquisição do espectro de tecnécio-99m, ytrio-90 e lutécio-177
Análise do espectro de <sup>99m</sup> Tc e <sup>90</sup> Y, de forma a facilitar a análise e perceção das características do espectro de <sup>177</sup> Lu, um espectro complexo com várias gamas e tipos de emissão.	Reprodução dos espectros de energia a partir de simulações SIMIND Monte Carlo.
Estudo de espectro de lutécio-177	Estudo de espectro de lutécio-177
Medições divididas em quatro testes, que englobam a aquisição de espectros em dias diferentes, com e sem colimador de MEGP e vários tipos de colimadores. Pretende-se estudar a influência destas componentes no espectro de energia e consequentemente, na qualidade de imagem.	Reprodução dos testes 2 e 3 a partir de simulações SIMIND Monte Carlo.
Aquisição de espectros com meio de <i>scatter</i>	Aquisição de espectros com meio de <i>scatter</i>
Pretende-se analisar a influência de um meio de <i>scatter</i> na aquisição de espectros de energia e qualidade de imagem. Será feita a aquisição de espectros de <sup>99m</sup> Tc, <sup>90</sup> Y e <sup>177</sup> Lu com meios de <i>scatter</i> distintos. Para o radionuclídeo <sup>177</sup> Lu será feito um estudo mais profundo com aquisição em dez meios de <i>scatter</i> .	Reprodução do teste a partir de simulações SIMIND Monte Carlo.

Figura 41: Resumo dos testes efetuados no presente estudo experimental.

Os dados a utilizar consistem em aquisições de imagem e espectros com uma câmara gama *E-Cam* e simulações SIMIND Monte Carlo, com recursos a diferentes fantômas, geometrias e



diferentes parâmetros de aquisição, de acordo com o objetivo e radionuclídeo em estudo. Ambas as imagens foram visualizadas e analisadas em escala de cores de cinza.

Para a visualização e processamento das imagens foi utilizado o *ImageJ* (versão 1.50i), de acesso livre, desenvolvido por *Wayne Rasband* no *National Institutes of Health, USA (NIMH)*. O *ImageJ* possui uma série de *plugins* que permitem a definição de regiões de interesse, seleção de áreas e medições, úteis na análise qualitativa da imagem. Para acesso aos espectros de energia, foi utilizado o programa *bis*, sendo o ficheiro aberto através do bloco de notas. Efetuou-se uma análise quantitativa com recurso à ferramenta *Excell*. Para cada fase é feita uma contextualização da situação, descritos os objetivos, o *setup* experimental e a metodologia, com recurso a figuras, esquemas e parâmetros da simulação. Como última referência são apresentados os resultados experimentais e a sua análise/discussão.

#### 4.1. Aquisição do espectro de tecnécio-99m, lutécio-177 e ytrio-90

O  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  é o isótopo mais relevante devido à sua importância em Medicina Nuclear. Este isótopo metaestável apresenta uma semivida física, aproximada, de 6 h e emite radiação gama monocromática com a energia de 140 keV. Estas características são consideradas ideais para a aquisição de imagem em Medicina Nuclear Convencional. O  $^{90}\text{Y}$  é um emissor  $\beta^-$  e um dos principais radionuclídeos utilizados em terapia em Medicina Nuclear. Assim, numa primeira fase, torna-se imperativo analisar o espectro de uma fonte linear de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  e do  $^{90}\text{Y}$ , de forma a facilitar a análise e perceção das características do espectro de  $^{177}\text{Lu}$ .

##### 4.1.1. Metodologia e *setup* experimental

As fontes de radiação foram preparadas na Radiofarmácia e transportadas para a sala de equipamento segundo as normas de proteção e segurança radiológica em vigor. Para preparar as fontes lineares foi preenchido um tubo de hematócrito cilíndrico com 37 MBq de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (obtido por eluição do gerador de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), 7,4 MBq de  $^{90}\text{Y}$  e 22,2 MBq de  $^{177}\text{Lu}$ . O tubo de hematócrito tem como dimensões 7,5 cm de comprimento e 2 mm de diâmetro. Cada fonte foi fechada nas extremidades, de forma a evitar perdas de atividade.

A fonte linear foi colocada num fantôma cilíndrico preenchido com 10 cm de água, sendo posicionada a 5 cm do fundo do cilindro. O fantôma foi posicionado na mesa da câmara gama, no centro do campo de visão, a uma distância de 30 cm do detetor superior. A figura 42 ilustra o fantôma cilíndrico e a geometria adotada. Esta geometria foi mantida para os três ensaios. Os radionuclídeos  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{90}\text{Y}$  e  $^{177}\text{Lu}$  têm gamas de emissão distintas. Por este motivo, e de acordo com as recomendações de *guidelines* internacionais e protocolos de exame do serviço, foram adotadas as seguintes condições de aquisição, descritas na tabela 17.

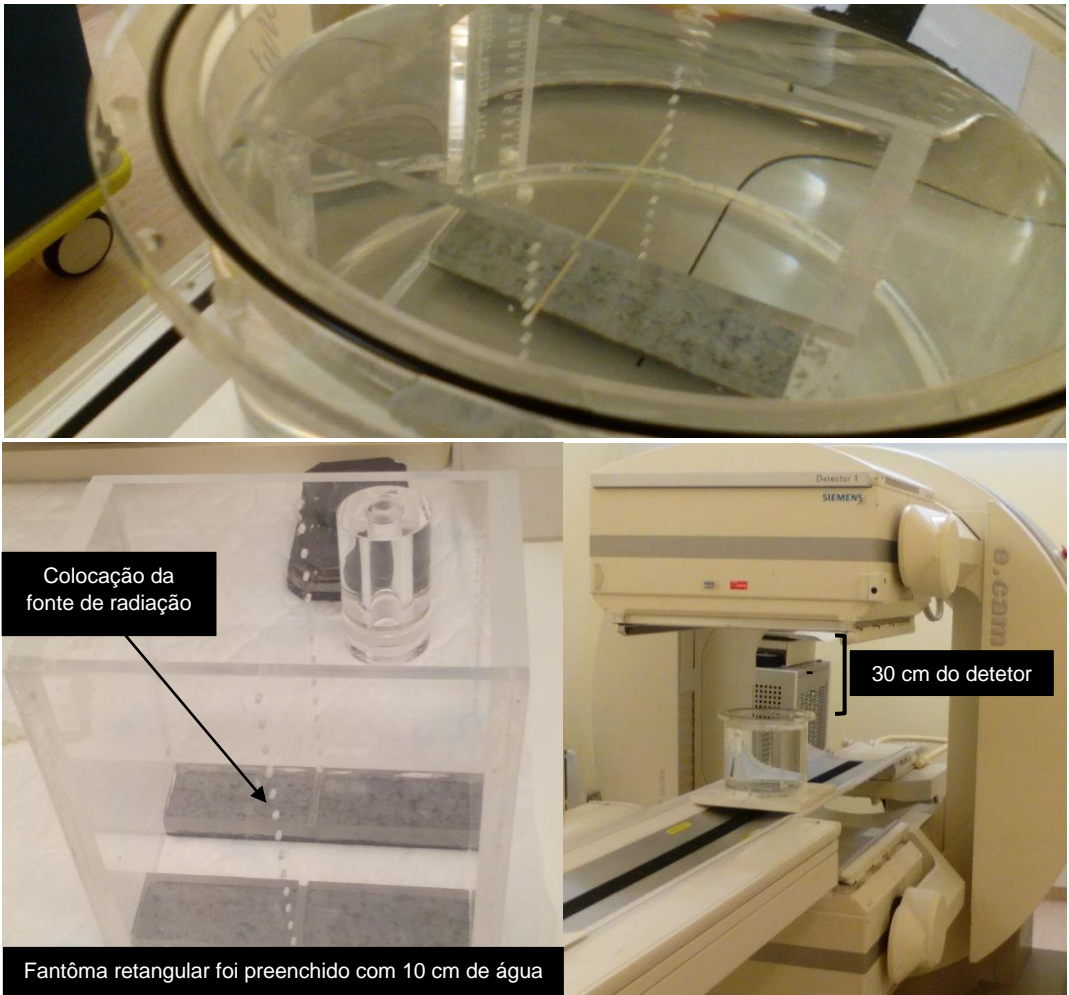


Figura 42: Geometria e fantôma utilizados na aquisição de espectros de <sup>99m</sup>Tc, <sup>90</sup>Y e <sup>177</sup>Lu.

Tabela 16: Condições de aquisição de imagem utilizadas na aquisição de espectros de <sup>99m</sup>Tc, <sup>90</sup>Y e <sup>177</sup>Lu.

Parâmetro	Radionuclídeo		
	<sup>99m</sup> Tc	<sup>90</sup> Y	<sup>177</sup> Lu
Matriz	256 x 256 pixéis	256 x 256 pixéis	128 x 128 pixéis
Dimensão de pixel	0,239 cm	0,239 cm	0,480 cm
Janela de energia	15% centrada no fotopico de 140 keV (129,5-150,5 keV)	15% centrada em 160 keV (148,0-172,0 keV)	Dupla janela de 20% centrada nos fotopicos de 113 keV (101,7-124,3 keV) e 208 keV (187,2-228,8 keV)
Colimador	LEHR	MEGP	MEGP
Distância do detetor	30 cm do detetor		

4.1.2. Simulação SIMIND Monte Carlo

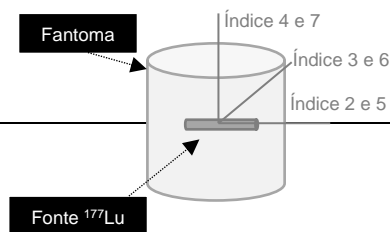
Após o estudo das funcionalidades do SIMIND, definição da metodologia procedeu-se às primeiras simulações de fontes de <sup>99m</sup>Tc, <sup>90</sup>Y e <sup>177</sup>Lu, segundo as condições descritas na tabela 17. Pretende-se reproduzir os espectros dos três radionuclídeos e testar a confiabilidade do SIMIND na simulação de radionuclídeos mais complexos que o <sup>99m</sup>Tc, aplicado na maioria dos

testes efetuados com este método de Monte Carlo.

A simulação do  $^{177}\text{Lu}$  foi efetuada com dois ficheiros de *input \*.isd* distintos. O primeiro ficheiro, *lu177.isd*, contém um texto simples com a energia em keV e a abundância dos vários fotopicos do  $^{177}\text{Lu}$ . O segundo ficheiro, *lu177\_1.isd*, contém as informações descritas em *lu177.isd* com acréscimo da componente de *Bremsstrahlung* do  $^{177}\text{Lu}$ . Pretende-se desta forma avaliar a contribuição desta componente para o espectro e uma melhor aproximação à realidade.

Tabela 17: Especificações introduzidas no *Main Page 2* para as simulações SIMIND Monte Carlo.

Parâmetro	Simulação - SIMIND		
	$^{99m}\text{Tc}$	$^{90}\text{Y}$	$^{177}\text{Lu}$
Fonte linear	Índice 1 (keV) = -140	Índice 1 (keV) = -160	Índice 1 (keV) = -208
	Índice 25 (Mbq) = 37	Índice 25 (Mbq) = 7,4	Índice 25 (Mbq) = 22,2
	Índice 2 (cm) = 3.75		
	Índice 3 (cm) = 0.095		
	Índice 4 (cm) = 0.095		
Fantôma	Índice 15 = 4 → Cilindro horizontal		
	Índice 14 = 3 → Cilindro vertical		
	Índice 5 (Half Width, cm) = 11		
	Índice 6 (Half Height, cm) = 11		
	Índice 7 (Half Length, cm) = 10		
Matriz	Índice 76 e 77 = 256	Índice 76 e 77 = 256	Índice 76 e 77 = 128
Tamanho de pixel	Índice 28 (cm) = 0.239	Índice 28 (cm) = 0.239	Índice 28 (cm) = 0.480
Janela de energia	Índice 20 e 21 = -15	Índice 20 e 21 = -15	Índice 20 e 21 = -20
Colimador	SE-LEHR da <i>E-Cam</i>	SE-ME da <i>E-Cam</i>	SE-ME da <i>E-Cam</i>
Distância	Índice 12 (cm) = 30		
Duração de imagem	Índice 26 = 10 ( $10^7$ histórias)		
<i>Simulations Flags</i>	1,2,3,4,6,7,8,10,11,12,14		
Especificações gerais do <i>Main Page 2</i>	c.f. tabela 12		



O SIMIND permite simular a interação de fótons  $\gamma$ , mas não o transporte de partículas  $\beta^-$ ,  $\beta^+$ ,  $\alpha$ , elétrons e respetivas interações<sup>(36)</sup>. Assim, para poder utilizar o SIMIND na simulação da componente de *Bremsstrahlung*, o programa CHANGE requer um ficheiro de *input* com os dados de uma distribuição pré calculada de energias de fótons *Bremsstrahlung* e probabilidade do fenómeno. A componente de *Bremsstrahlung* engloba um conjunto extenso de energias, desde 0 ao máximo de energia caraterístico do radionuclídeo. Assim, as respetivas energias e abundâncias têm de ser determinadas por métodos de Monte Carlo, de forma a serem o mais fidedignas possível<sup>(46)</sup>.

O SIMIND permite criar ficheiros caraterísticas de um radioisótopo. A pasta *smc\_dir* contém um ficheiro denominado por *lu177.isd*. Este contém um texto simples com a energia em keV e a abundância do fotopico. Contudo, este ficheiro não contém a componente de

*Bremsstrahlung* do  $^{177}\text{Lu}$ , o que origina diferenças ao nível do espectro adquirido experimentalmente. Assim, de forma a colmatar estas diferenças, foi criado um novo ficheiro de *input* que engloba a informação das duas componentes, o ficheiro */FI:lu177\_1*.

Uma vez que não se encontra disponível um ficheiro com estes dados, para obter esta informação foi utilizado o ficheiro *y90.isd* na pasta *smc\_dir*. Este contém um conjunto de energias em keV e respetivas abundâncias para o radionuclídeo  $^{90}\text{Y}$ , um emissor  $\beta^-$  puro.

A construção do ficheiro *lu177.isd* foi efetuada a partir da junção do ficheiro *y90.isd* com o *lu177.isd*, com alteração do *y90.isd* para coincidir com a energia máxima das  $\beta^-$  do  $^{177}\text{Lu}$ . O ficheiro final foi obtido a partir de sucessivas aproximações, efetuadas após várias simulações com o SIMIND e comparação dos espectros simulados com os experimentais.

Para introduzir o ficheiro na simulação, deve ser atribuído um valor negativo ao índice 1, do submenu. Na linha de comando deve ser introduzida a opção */FI:lu177* ou */FI:lu177\_1* para indicar qual o ficheiro que se pretende usar.

#### 4.1.3. Resultados experimentais e simulação

Nesta alínea são apresentados os espectros de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{90}\text{Y}$  e  $^{177}\text{Lu}$  adquiridos e simulados sob as condições referidas anteriormente. Para o  $^{177}\text{Lu}$ , a simulação foi efetuada para o ficheiro de *input* *lu177.isd* e *lu177\_1.isd*. A análise e identificação dos diversos picos caraterísticos de cada radionuclídeo foi efetuada a partir da comparação com os picos descritos na literatura.

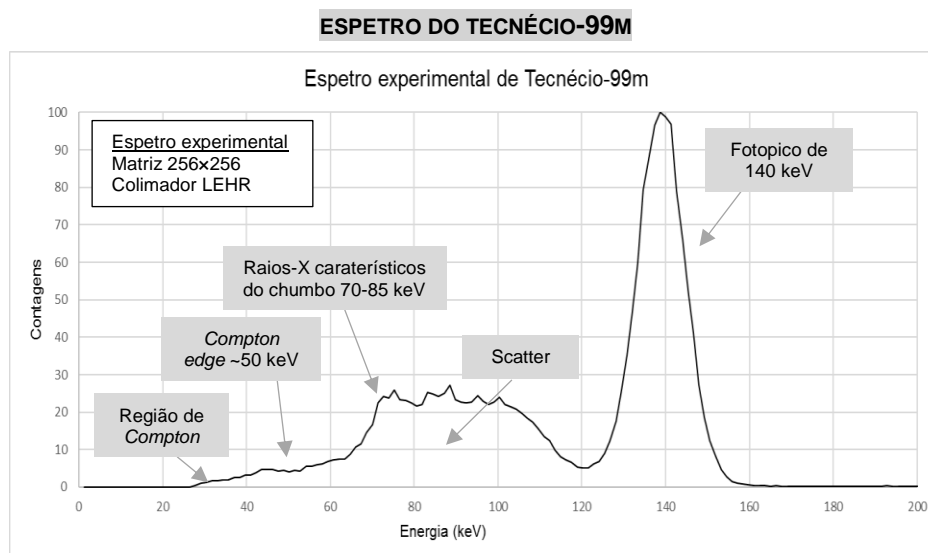


Figura 43: Espectro de uma fonte linear de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , adquirido sob as condições referidas na tabela 16. O espectro está normalizado ao seu valor máximo.

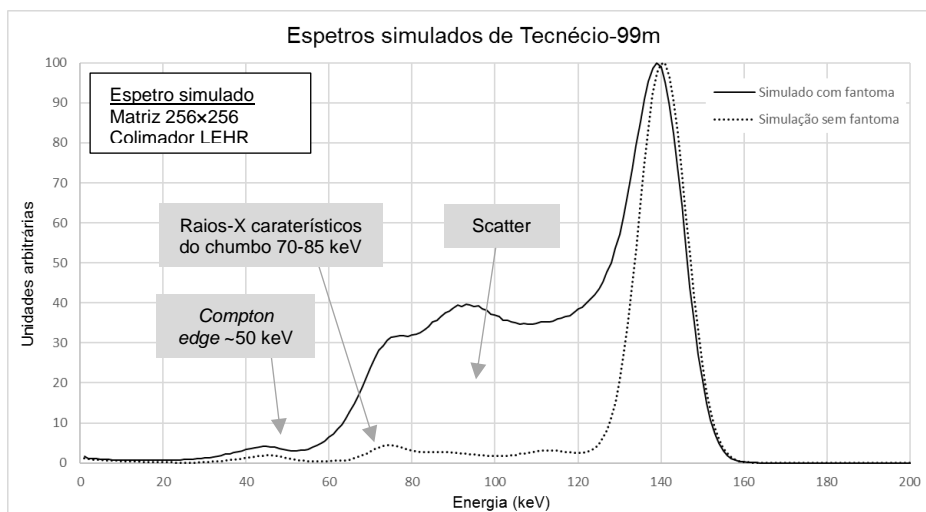


Figura 44: Espectros de fontes lineares de  $^{99m}\text{Tc}$ , simulados com e sem fantoma, de acordo com as condições da tabela 17. Cada espectro está normalizado ao seu valor máximo.

No espectro experimental do  $^{99m}\text{Tc}$  é possível identificar o fotopico de 140 keV, característico do radionuclídeo. Assim como o descrito anteriormente, o fotopico não é uma linha estreita no espectro, mas sim um fotopico mais alargado em resultado de flutuações introduzidas no sinal em torno do valor médio de 140 keV.

O pico de escape de iodo, na ordem dos 112 keV e o pico de *backscatter* na gama de 90 keV, ilustrados no espectro teórico, não são visíveis no espectro experimental.

Na gama de energia de 70 a 85 keV, verifica-se a deteção de raios-X característicos do chumbo, que resultam da interação dos  $\gamma$  com o chumbo que constitui o colimador, cuja análise será feita em pormenor no teste 2.

A região de *Compton* compreende uma gama extensa de energias, que representam eventos que sofreram efeito de *Compton* no fantôma segundo diferentes ângulos. Segundo a equação de efeito de *Compton*, o *Compton edge* situa-se na ordem dos 50 keV. No espectro esta região não está claramente delimitada.

Entre os espectros experimentais e simulados com fantôma verifica-se uma boa aproximação, com identificação das principais regiões e fotopicos, descritos anteriormente. Em ambos os espectros predomina uma componente de *scatter*. Esta engloba vários fatores, desde eventos que sofreram dispersão de *Compton* no fantôma, até aos raios-X característicos dos materiais que constituem os tubos fotomultiplicadores. Os espectros simulados com e sem fantôma, ajudam a perceber a importância desses fatores na construção do espectro de  $^{99m}\text{Tc}$ , notando-se diferenças significativas na componente de *scatter*.

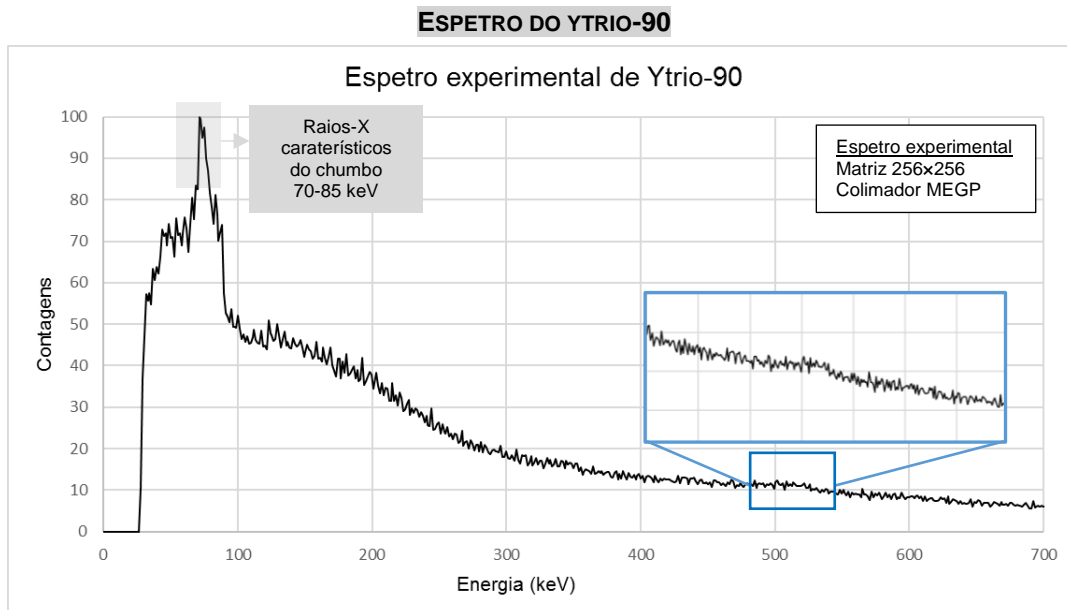


Figura 45: Espectro de uma fonte linear de  $^{90}\text{Y}$ , adquirido sob as condições referidas na tabela 16. O espectro está normalizado ao seu valor máximo.

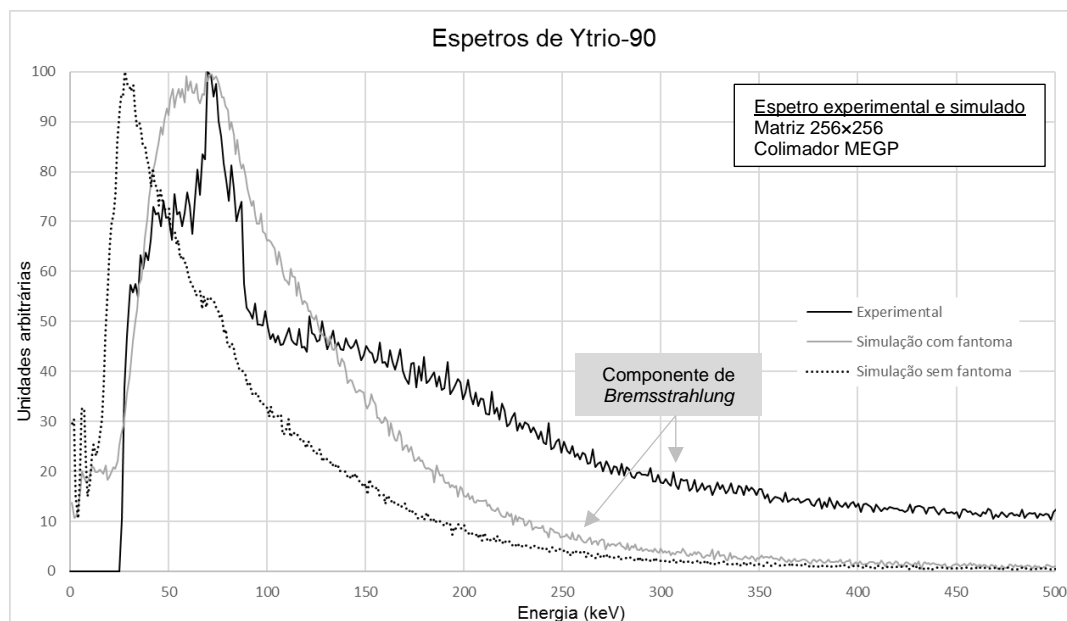


Figura 46: Espetros de fontes lineares de  $^{90}\text{Y}$ , simulados de acordo com as condições descritas na tabela 17. Cada espectro está normalizado ao seu valor máximo.

Uma vez que o  $^{90}\text{Y}$  é um emissor  $\beta^-$  puro, a interação das partículas  $\beta^-$  com os tecidos origina o efeito de *Bremsstrahlung*. Esta condição é visível no espectro do  $^{90}\text{Y}$ , onde se verifica a ausência de um fotopico pronunciado e presença de um espectro contínuo, cuja energia pode variar de 0 até ao máximo de energia das partículas  $\beta^-$  emitidas.

O máximo do espectro ocorre para a gama de energia de 70 a 85 keV, o que coincide com a energia dos raios-X característicos do chumbo, que resultam da interação dos  $\gamma$  com o chumbo que constitui o colimador, cuja análise será feita em pormenor no teste 2.

Na zona dos 500-515 keV verifica-se um ligeiro aumento de contagens. De acordo com a literatura, uma pequena percentagem, cerca de 0,0032%, decai por emissão de positrões. Do processo de aniquilação do positrão, surgem fótons gama com energia de 511 keV, que sendo detetados poderão estar na origem do pico verificado no espectro.

Da análise da figura 46 verifica-se diferenças entre o espectro experimental e simulado, ao nível da curva de *Bremsstrahlung*. Comparativamente ao experimental, o espectro simulado é muito atenuado pelo colimador, o que poderá justificar as diferenças encontradas.

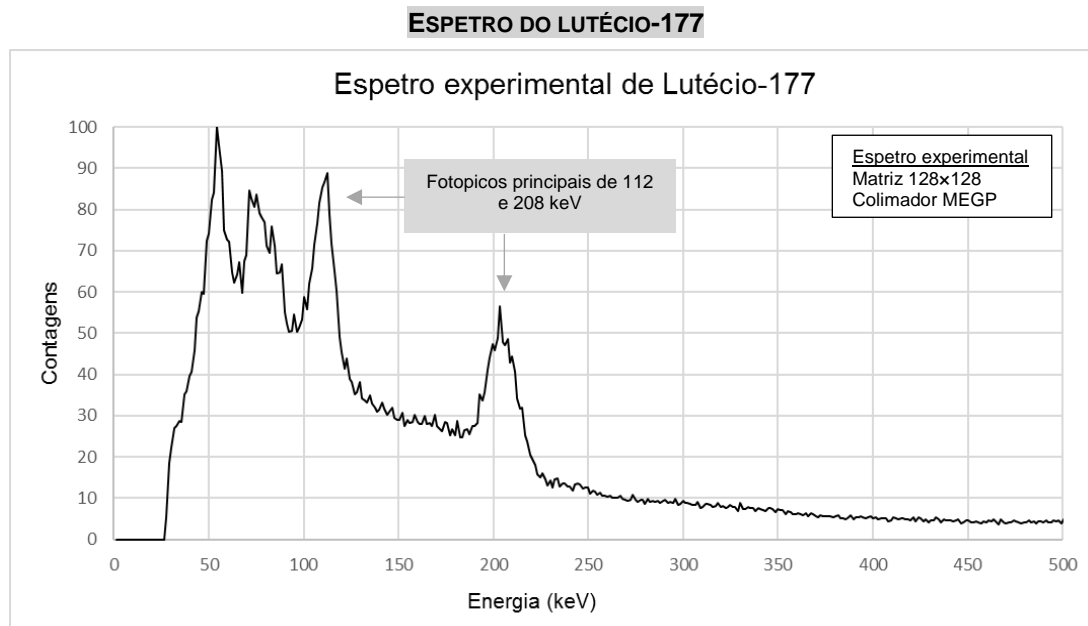


Figura 47: Espectro de uma fonte linear de  $^{177}\text{Lu}$  adquirido sob as condições referidas na tabela 16. O espectro está normalizado ao seu máximo.

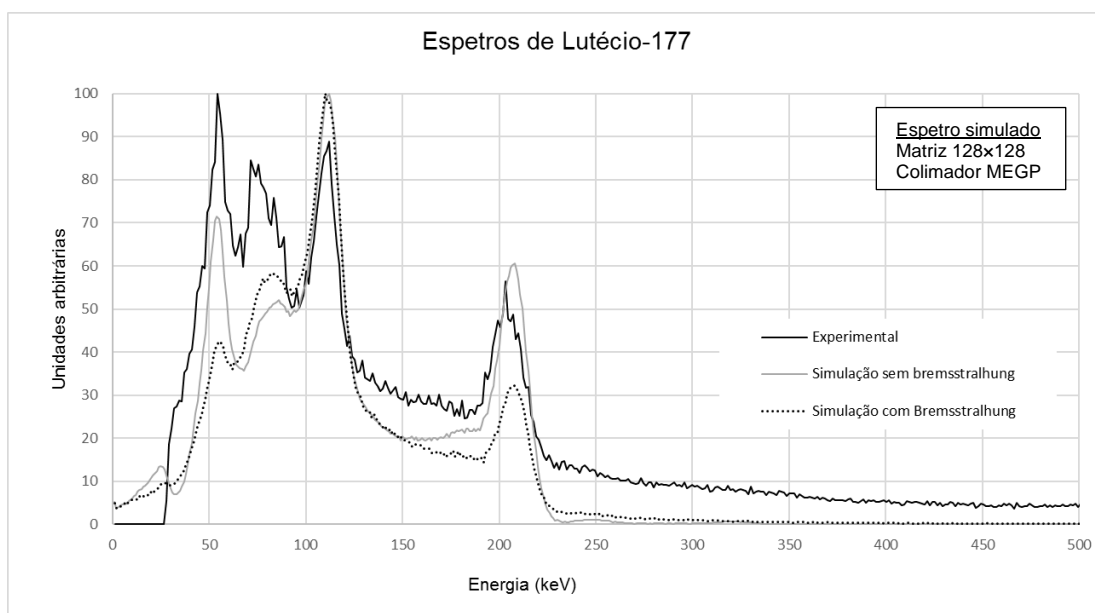


Figura 48: Espectros de uma fonte linear de  $^{177}\text{Lu}$  simulados de acordo com as condições descritas na tabela 17 (simulação com e sem componente de *Bremsstrahlung*). Ambos os espectros estão normalizados ao seu máximo.

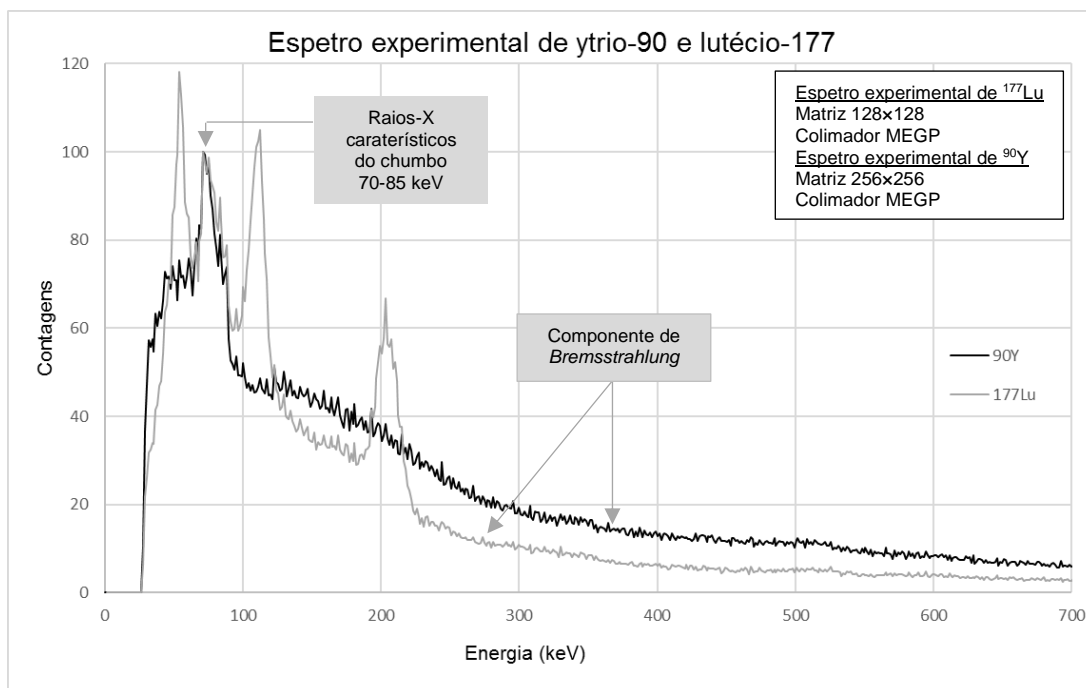


Figura 49: Espectros de fontes lineares de  $^{177}\text{Lu}$  e  $^{90}\text{Y}$ , adquiridos sob as condições referidas na tabela 16. Os espectros estão normalizados a 75 keV, o valor máximo detetado na gama dos raios-X caraterístico do chumbo.

As figuras 47, 48 e 49 ilustram os espectros experimentais de uma fonte linear de  $^{177}\text{Lu}$  e de  $^{90}\text{Y}$  e os respetivos espectros de  $^{177}\text{Lu}$  simulados com SIMIND Monte Carlo.

O espectro de  $^{177}\text{Lu}$  apresenta semelhanças com o espectro do  $^{90}\text{Y}$ , com presença da componente de *Bremsstrahlung* caraterística dos emissores de partículas  $\beta^-$ . Na gama de 70 a 85 keV verifica-se a presença dos picos de raios-X caraterísticos do chumbo. Em torno dos 54 a 60 keV encontra-se o pico de raios-X caraterísticos do nuclídeo filho  $^{177}\text{Hf}$ , cuja análise será feita em pormenor no teste 1. A estas componentes acresce a presença de dois fotopicos principais, de energias de 112 e 208 keV, caraterísticos do radionuclídeo.

Nos espectros simulados são notáveis algumas diferenças, principalmente ao nível da componente de *Bremsstrahlung* e intensidade dos fotopicos principais. Quando o espectro é simulado a partir do ficheiro de *input* disponibilizado pelo SIMIND, não se deteta a presença desta componente. Quando é aplicado o novo ficheiro de *input* na janela de comandos, é notória uma ligeira cauda no final do espectro, caraterística do fenómeno.

No que diz respeito aos fotopicos de 113 e 208 keV, o espectro experimental e o espectro simulado sem *Bremsstrahlung* são os que detêm uma melhor aproximação de valores. Ambos os fotopicos, no espectro simulado com *Bremsstrahlung* apresentam-se diminuídos, o que revela uma inadequada construção do ficheiro de *input* espectro nesta gama. Relativamente aos restantes fotopicos identificados no espectro experimental de  $^{177}\text{Lu}$ , o pico de raios-X caraterístico do  $^{177}\text{Hf}$  apresenta uma melhor aproximação no espectro simulado.

Importa referir que na construção do ficheiro de *input*, o SIMIND inclui uma referência para esta componente, também incluída no ficheiro teste *lu177\_1.isd*. O decaimento é um



fenómeno aleatório, teoricamente não se sabe quando um átomo instável irá decair. Assim, simular esta componente apenas com introdução de valores de energia vs abundância, e não expressões que caracterizem os fenômenos de base, induz em erros, e consequente as diferenças identificadas entre os espectros.

## 4.2. Estudo do espectro de Lutécio-177

O espectro de  $^{177}\text{Lu}$  é um espectro complexo, uma vez que resulta da conjugação de uma série de fenômenos e diferentes processos de decaimento com várias gamas de emissão. Assim como descrito anteriormente, quando adquirido o espectro de uma fonte linear, são identificados dois fotopicos principais de 112 e 208 keV, picos de raios-X característicos do radionuclídeo filho e raios-X característico do chumbo. A sua análise, constitui a tarefa seguinte na lista de trabalhos, com descrição do efeito e estudo em pormenor dos fenômenos.

### 4.2.1. Metodologia e *setup* experimental

As fontes de radiação foram preparadas na Radiofarmácia em quatro dias distintos (17, 20 e 22 de fevereiro e 11 de setembro). Os valores de atividade das fontes foram de 22,2 MBq, 37 MBq, 11,6 MBq e 14,8 MBq, respetivamente. Para preparar as fontes lineares foi preenchido um tubo de hematócrito de 7,5 cm de comprimento e 2 mm de diâmetro, com  $^{177}\text{Lu}$ . Cada fonte foi fechada nas extremidades, de forma a evitar perdas de atividade, sendo transportadas para a sala de equipamento segundo as normas de proteção e segurança radiológica em vigor.

De forma a testar várias configurações foram efetuadas medições em condições distintas, ao nível do fantôma, geometria e condições de aquisição. De forma a simplificar o *setup* experimental de cada, as medições foram agrupadas em quatro grupos distintos, cujos parâmetros estão resumidos na tabela 18.

Tabela 18: Fantôma, geometria e condições de aquisição de imagem utilizadas nos Teste 1, 2 e 3.

Fantôma e geometria	
Fantôma e geometria	A fonte linear foi colocada num fantôma cilíndrico preenchido com 10 cm de água, sendo posicionada a 5 cm do fundo do cilindro. O fantôma foi colocado na mesa da câmara gama, no centro do campo de visão, a uma distância de 30 cm da superfície do detetor superior. A figura 42 ilustra o fantôma e a geometria adotada. Esta geometria foi mantida para ambos os ensaios.
TESTE 1 - Aquisição de espectros em três dias distintos sob as mesmas condições	
Parâmetros de aquisição	Matriz de 128 × 128 pixéis; dimensão de pixel de 0,480 cm; colimador MEGP; dupla janela de energia de 20% centrada nos fotopicos de 113 (101,7-124,3 keV) e 208 keV (187,2-228,8 keV).
TESTE 2 - Aquisição de espectros com e sem o colimador MEGP (20 de fevereiro)	
Parâmetros de aquisição	Matriz de 128 × 128 pixéis; dimensão de pixel de 0,480 cm; colimador MEGP; dupla janela de energia de 20% centrada nos fotopicos de 113 (101,7-124,3 keV) e 208 keV (187,2-228,8 keV).

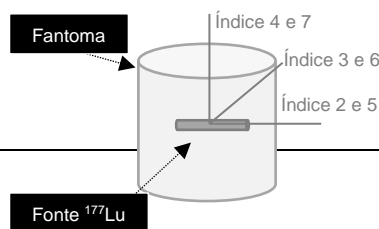
TESTE 3 - Aquisição de espectros com vários colimadores (11 de setembro)	
Parâmetros de aquisição	Matriz de 128 x 128 pixéis; dimensão de pixel de 0,480 cm; colimador LEHR, MEGP e HE; dupla janela de energia de 20% centrada nos fotopicos de 113 e 208 keV (101,7-124,3 keV e 187,2-228,8 keV) e dupla janela de energia de 15% centrada nos fotopicos de 113 (104,5-121,5 keV) e 208 keV (192,4-223,6 keV).

#### 4.2.2. Simulação SIMIND Monte Carlo

Após estudo das funcionalidades do SIMIND e definição da metodologia, procedeu-se às simulações de fontes de  $^{177}\text{Lu}$ , segundo as condições descritas na tabela 19. A simulação do teste 1 não foi efetuada, uma vez que o SIMIND não possui características que permitam o estudo da variável, contudo foram efetuadas duas simulações de forma complementar a sua análise. Pretende-se reproduzir o estudo efetuado e analisar a confiabilidade do SIMIND Monte Carlo na simulação de radionuclídeos com foro terapêutico.

Tabela 19: Especificações introduzidas no *Main Page 2* para as simulações SIMIND Monte Carlo.

Parâmetro	Simulação - SIMIND		
	Teste 1	Teste 2	Teste 3
Fonte linear	Índice 1 (keV) = -208	Índice 1 (keV) = -208	Índice 1 (keV) = -208
	Índice 25 (Mbq) = 37	Índice 25 (Mbq) = 37	Índice 25 (Mbq) = 14,8
	Índice 2 (cm) = 3.75		
	Índice 3 (cm) = 0.095		
	Índice 4 (cm) = 0.095		
	Índice 15 = 4 → Cilindro horizontal		
Fantôma	Índice 14 = 3 → Cilindro vertical		
	Índice 5 (Half Width, cm) = 11		
	Índice 6 (Half Height, cm) = 11		
	Índice 7 (Half Length, cm) = 10		
Matriz	Índice 76 e 77 = 128		
Tamanho de pixel	Índice 28 (cm) = 0.480		
Janela de energia	Índice 20 e 21 = -20		
Colimador	SE-ME da E-Cam		
Distância	Índice 12 (cm) = 30		
Duração de imagem	Índice 26 = 10 ( $10^7$ histórias)		
<i>Simulations Flags</i>	1,2,3,6,7,8,10,11,12,14		1,2,3,4,6,7,8,10,11,12,14
Especificações gerais do <i>Main Page 2</i>	c.f. tabela 12		



A figura 50 ilustra o *script* e especificações aplicadas numa das simulações de  $^{177}\text{Lu}$  do teste 2.

SCINTILLATION CAMERA PARAMETERS - SETUP 1		C:\simind>simind simind lu177_cilindroagua_me/lf/Fl:lu177	
1 - Photon Energy.....keV >	-208.000	----- SIMIND Monte Carlo Program V4.9g-----	
2 - Source: Half Length Source.....cm >	3.750	INPUT FILE...simind.smc COVER.....al.cr3 SOURCE FILE..	
3 - Source: Half Width Source.....cm >	0.095	OUTPUT FILE...lu177_cilind CRYSTAL.....nai.cr3 SOURCE MAP...	
4 - Source: Half Height Source.....cm >	0.095	PHANTOM (S)...h2o.cr3 BACK-SCATT...pmt.cr3 DENSITY MAP..	
5 - Phantom: Half Length Phantom.....cm >	11.000	PHANTOM (B)...bone.cr3 SCORE FILE...	
6 - Phantom: Half Width Phantom.....cm >	11.000	----- FLAGS -----	
7 - Phantom: Half Height Phantom.....cm >	10.000	Photon Energy	208.00
8 - Crystal: Half Length/Radius.....cm >	29.550	Source Type	Cylinder Hor
9 - Crystal: Thickness.....cm >	0.950	Phantom Type	Cylinder Vert
10 - Crystal: Half Width..[0=Circular].....cm >	22.250	Detector Width	22.250
11 - Backscattering Material: Thickness.....cm >	10.000	Upper Window Tresh	228.800
12 - Height to Detector Surface.....cm >	30.000	Lower Window Tresh	187.200
13 - Thickness of Cover.....cm >	0.200	Pixel Size (I)	0.480
14 - Phantom Type..... >	3.000	Pixel Size (J)	0.480
15 - Source Type..... >	4.000	S:Half Length	3.750
		S:Half Width	0.095
		S:Half Height	0.095
		Energy Resolution	9.500
		Projection	1 of 1
		Hits	161269
		Scatt/Tot	0.308
		Progress	2%

Figura 50: Script e especificações aplicadas na simulação SIMIND Monte Carlo de fontes lineares isotrópicas de  $^{177}\text{Lu}$ , para o colimador ME, segundo as especificações da tabela 20 (teste 2).

#### 4.2.3. Resultados e simulação experimental

Nesta alínea são apresentados os espectros experimentais e simulados de  $^{177}\text{Lu}$  segundo as condições identificadas para cada teste.

##### TESTE 1- AQUISIÇÃO DE ESPETROS EM TRÊS DIAS DISTINTOS SOB AS MESMAS CONDIÇÕES

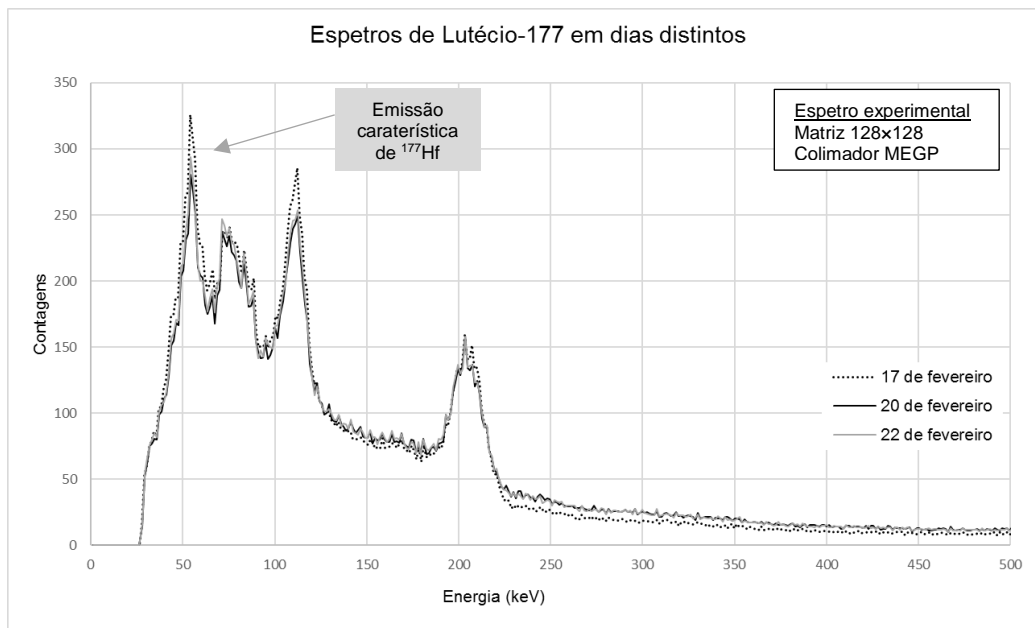


Figura 51: Espectros de fontes lineares de  $^{177}\text{Lu}$ , adquiridos em três dias distintos, segundo as condições referidas na tabela 18 (Teste 1). Espectro está normalizado a 150 keV, uma vez não são verificadas grandes alterações nesta gama de energia.

O  $^{177}\text{Lu}$  decai para o estado estável de  $^{177}\text{Hf}$  por decaimento  $\beta^-$ , com uma percentagem de 79,4%. Assim, as emissões caraterísticas deste nuclídeo serão visíveis no espectro de energia de  $^{177}\text{Lu}$ . De acordo com a literatura, os raios-X caraterísticos do  $^{177}\text{Hf}$  pode ter várias gamas de energia, na ordem dos 7,89 keV, 9,02 keV, 9,35 keV, 10,52 keV, 54,61 keV, 55,79 keV e

63,23 keV<sup>(47)</sup>. Adquirindo espectros em dias distintos, será de esperar a variação da intensidade destes picos, em resultado do decaimento do  $^{177}\text{Lu}$  para o nuclídeo filho.

A figura 51 ilustra os espectros de  $^{177}\text{Lu}$  experimentais adquiridos em três dias distintos. Assim como o esperado, verificam-se diferenças nas curvas espectrais, nomeadamente na gama de 50 a 60 keV, com diminuição da sua amplitude, nos espectros dos dias 20 e 22 de fevereiro.

A emissão de raios-X caraterístico do  $^{177}\text{Hf}$  deve-se à interação da radiação ionizante com energia suficiente para excitar os átomos do  $^{177}\text{Hf}$ . Em consequência do rearranjo eletrónico ocorre emissão de raios-X caraterístico, identificada no espectro. Em resultado do decaimento do  $^{177}\text{Lu}$ , o número de átomos excitados diminui, e consequentemente, diminui a emissão de radiação com capacidade de excitar os átomos de  $^{177}\text{Hf}$ , o que poderá justificar a variação visualizada.

No ficheiro \*.isd referente  $^{177}\text{Lu}$  presente na pasta *smc\_dir*, algumas das componentes correspondem à energia e abundância da emissão de raios-X caraterístico do  $^{177}\text{Hf}$ . De forma a comprovar a presença desta componente na simulação, procedeu-se à simulação de uma fonte de  $^{177}\text{Lu}$ , em condições idênticas à do teste 1, numa tentativa de perceber os mecanismos utilizados pelo SIMIND, na geração do espectro do radionuclídeo. A figura 52 ilustra as componentes presente no ficheiro \*.isd e respetiva identificação, efetuada de acordo com o esquema de decaimento do  $^{177}\text{Lu}$ .

lu177.isd

File	Edit	Font	Examples
halflife:161.04			
54.0801	1.04002E-05		
54.6114	0.0165247		
55.7901	0.0288894		
62.9854	0.00317784		
63.2432	0.00612456		
63.6649	0.000133469		
64.9967	0.0024556		
71.6459	0.00172		
112.952	0.061700		
136.7	0.000469		
208.359	0.103600		
249.686	0.002008		
321.330	0.00210		

Raios-X caraterísticos do  $^{177}\text{Hf}$ . Esta componente foi retirada para a simulação da fonte pontual de  $^{177}\text{Lu}$ .

Abundância e gamas de energia dos fotopicos do  $^{177}\text{Lu}$ .

Figura 52: Componentes presente no ficheiro \*.isd e respetiva identificação.

Quando o espectro é simulado com o ficheiro \*.isd modificado, não se verifica a componente de raios-X caraterístico do  $^{177}\text{Hf}$ . Este ponto reforça a importância da correta construção do ficheiro de input \*.isd, utilizado para simular a geometria e fonte de radiação (c.f. figura 53).

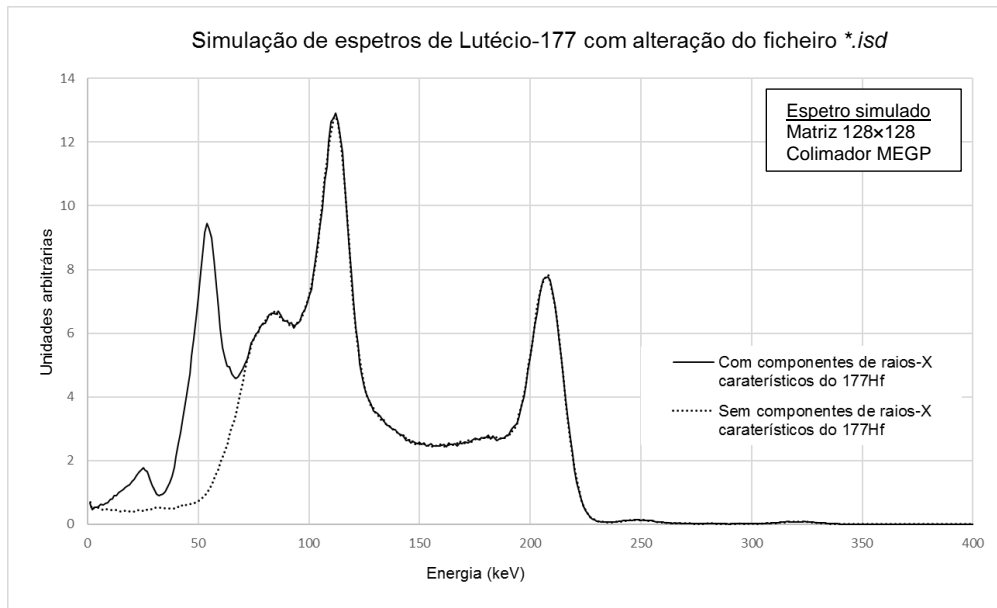


Figura 53: Espectros de fontes lineares de  $^{177}\text{Lu}$  sem a componente de *Bremsstrahlung*, simulados sem e com modificação do ficheiro \*.isd. Os espectros foram simulados de acordo com as condições descritas na tabela 19, referentes ao teste 1. Ambos os espectros estão normalizados ao seu valor máximo.

#### TESTE 2- AQUISIÇÃO DE ESPETROS COM E SEM COLIMADOR MEGP

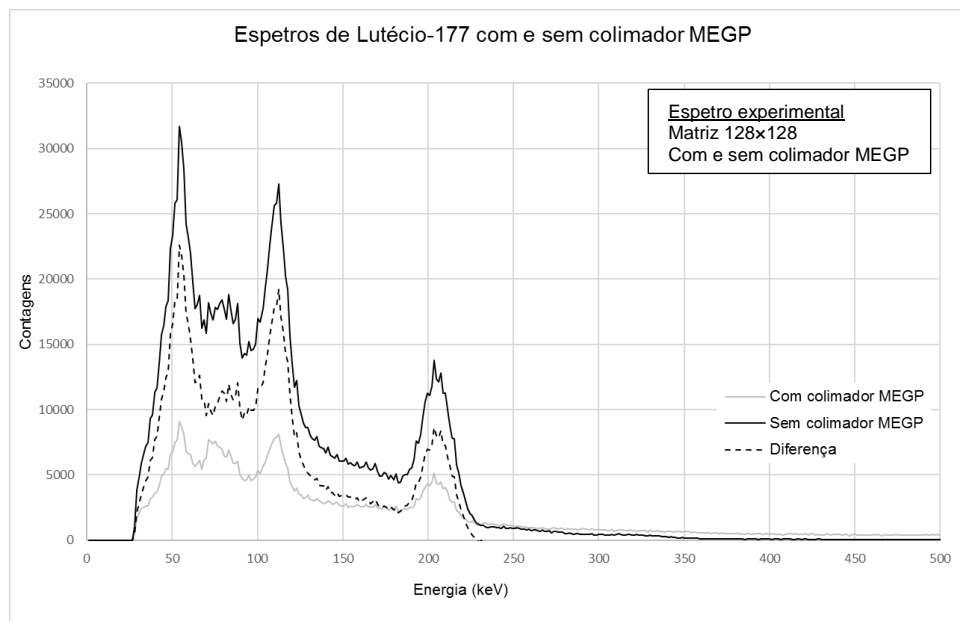


Figura 54: Espectros de fontes lineares de  $^{177}\text{Lu}$ , adquiridos com e sem colimador MEGP, segundo as condições referidas na tabela 18 (Teste 2).

A interação por efeito fotoelétrico dos raios gama com o chumbo que constitui o colimador, origina o aparecimento de raio-X característico do chumbo. Segundo a literatura, as emissões características do chumbo podem ter várias gamas de energia, na ordem dos 10,55 keV, 12,62 keV, 14,76 keV, 72,80 keV, 74,97 keV e 84,94 keV<sup>(47)</sup>. De forma a analisar a região compreendida entre os 70 e 85 keV, foram adquiridos dois espectros, com e sem colimador.

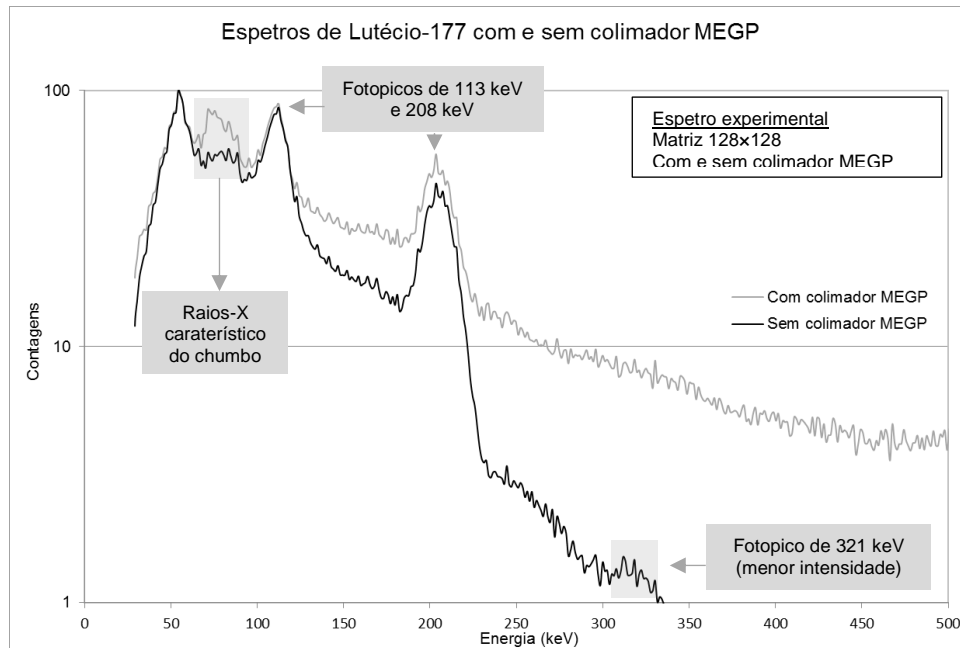


Figura 55; Espectros de fontes lineares de  $^{177}\text{Lu}$ , adquiridos com e sem colimador MEGP, segundo as condições referidas na tabela 18 (Teste 2). O espectro está normalizado ao seu valor máximo, sendo aplicada a escala logarítmica.

As figuras 54 e 55 ilustram os espectros de fontes lineares de  $^{177}\text{Lu}$ , adquiridos com e sem colimador MEGP. Verifica-se a existência de diferenças na região 70-90 keV, com ausência de raios-X caraterístico do chumbo no espectro sem colimador.

O colimador funciona como uma interface entre o paciente e o detetor de cintilação, e permite que apenas sejam detetados pelo cristal fotões com direções apropriadas. Assim, fotões que não se propagem de forma perpendicular ao cristal são absorvidos e atenuados pelos septos do colimador. Na sua ausência, existirá um maior número de fotões que atingem o detetor, verificando-se um aumento do número de contagens no espectro.

Na ausência de colimador é detetado um dos fotopicos de menor abundância do  $^{177}\text{Lu}$ , o fotopico de 321 keV. Na presença de colimador, devido à baixa abundância e à natureza do espectro de *Bremsstrahlung*, parte dos fotões com esta gama de energia são atenuados pelos septos do colimador e a restante parte fica encoberta na cauda de *Bremsstrahlung*.

Nos espectros simulados, em ambas as simulações, não se verifica grandes diferenças na componente de raios-X caraterísticos do chumbo (*c.f.* figura 56). Quando observamos os ficheiros de *input* de resultados, verifica-se que os ficheiros das duas simulações apresentam diferenças, associadas à presença deste componente (*c.f.* figura 57). No ficheiro obtido sem colimador, não são determinados os parâmetros associados à componente de raios-X caraterístico, nem obtidos os parâmetros relativos *geometric*, *penetration* e *scatter in coll*, o que comprova que a simulação foi efetuada com desativação da *flag 4*, ou seja, sem incorporação do colimador.

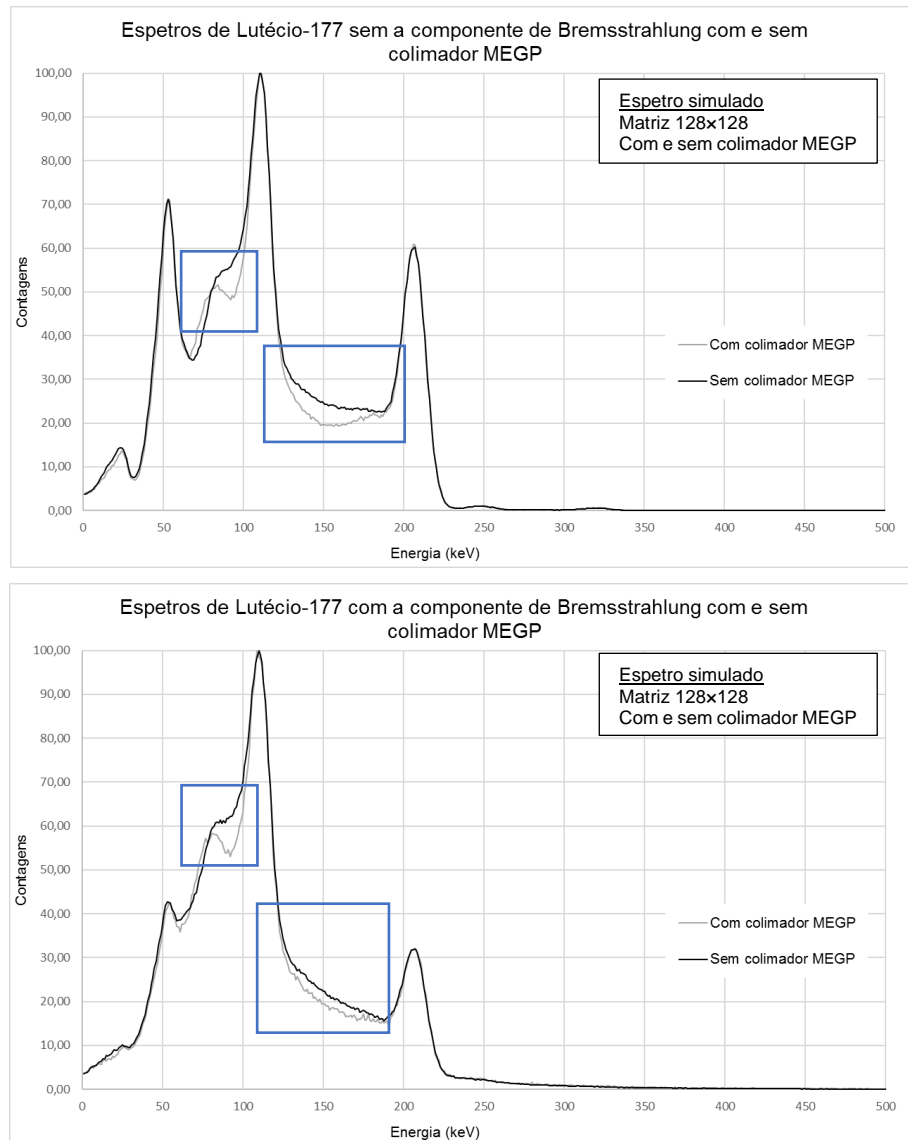


Figura 56: Espetros de fontes lineares de  $^{177}\text{Lu}$ , simulados com e sem a componente de *Bremsstrahlung*, segundo os parâmetros da tabela 19. Os espectros foram simulados com e sem colimador de ME. Ambos os espectros estão normalizados ao seu valor máximo.

Simulação sem colimador				Simulação com colimador			
PHOTONS AFTER COLLIMATOR AND WITHIN E-WIN				PHOTONS AFTER COLLIMATOR AND WITHIN E-WIN			
Geometric	0.00%	100.00%		Geometric	95.89%	97.61%	
Penetration	0.00%	0.00%		Penetration	1.61%	1.35%	
Scatter in coll	0.00%	0.00%		Scatter in coll	1.41%	1.05%	
K-edge	87.6 keV	0.00%	0.00%	K-edge	87.6 keV	1.10%	0.00%
K-hv1	75.0 keV	0.00%	0.00%	K-hv1	75.0 keV	44.42%	0.00%
K-hv2	72.8 keV	0.00%	0.00%	K-hv2	72.8 keV	25.83%	0.00%
K-hv3	72.1 keV	0.00%	0.00%	K-hv3	72.1 keV	0.07%	0.00%
K-hv4	84.9 keV	0.00%	0.00%	K-hv4	84.9 keV	11.48%	100.00%
K-hv5	87.3 keV	0.00%	0.00%	K-hv5	87.3 keV	4.43%	0.00%
K-hv6	84.4 keV	0.00%	0.00%	K-hv6	84.4 keV	6.10%	0.00%
K-hv7	87.6 keV	0.00%	0.00%	K-hv7	87.6 keV	0.09%	0.00%
K-hv8	85.5 keV	0.00%	0.00%	K-hv8	85.5 keV	7.59%	0.00%

Figura 57: Ficheiro de resultado do SIMIND Monte Carlo, relativos ao componente colimador.

As principais diferenças, com e sem a componente de *Bremsstrahlung*, nos espectros simulados verificam-se na ordem dos 100 keV e entre 130 a 190 keV, regiões localizadas

antes de cada fotopico principal. Quando não é utilizado o colimador, não existe uma interface entre o fantôma e o detetor de radiação. Assim, eventos que sofrem efeito de *Compton*, com pequena alteração de energia e direção, atingem o detetor e podem ser contabilizados para a construção do espectro de energia. Assim, o aumento verificado nessas regiões poderá ser justificado pela detecção deste tipo de eventos.

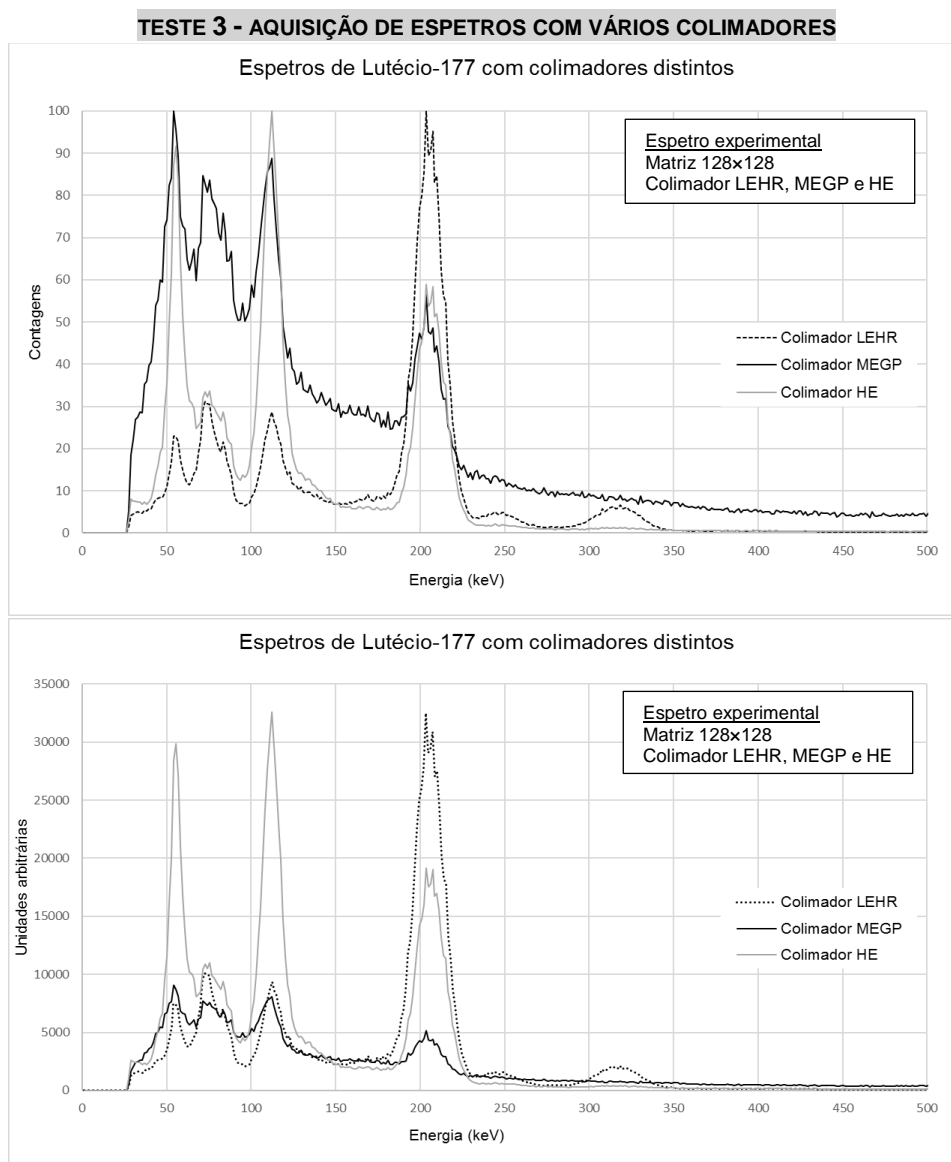


Figura 58: Espectros de fontes lineares de  $^{177}\text{Lu}$ , adquiridos com uma dupla janela de energia de 20% centrada em 113 e 208 keV, com os colimadores LEHR, MEGP e HE, segundo as condições descritas na tabela 18. O primeiro conjunto de espectros está normalizado ao seu valor máximo.

A figura 58 ilustra os espectros de fontes lineares de  $^{177}\text{Lu}$ , adquiridos com três colimadores de espessuras e características distintas, LEHR, MEGP e HE. Nos três espectros é possível distinguir os principais fotopicos identificados até ao momento, nomeadamente, os fotopicos principais de 112 keV e 208 keV, raios-X característicos na gama de energia de 70 a 85 keV e



raios-X caraterísticos do  $^{177}\text{Hf}$ , na gama dos 50 keV. Contudo a sua amplitude é diferente, assim como a presença de fotopicos adicionais no espectro adquirido com o LEHR.

O colimador LEHR está indicado para baixas energias, pelo que não possui septos com espessura suficiente para atenuar os fótons na gama de 208 keV, que interagem com o colimador com direções erróneas, o que favorece a ocorrência do efeito de penetração septal, e consequente deteção nas proximidades de 208 keV. Assim, verifica-se um aumento de contagens na gama de 208 keV. Apesar da intensidade de decaimento nas duas transições principais ser próxima, a amplitude do fotopico de 208 keV é cerca de 3x superior à de 113 keV, o que não reflete a verdadeira emissão do radionuclídeo.

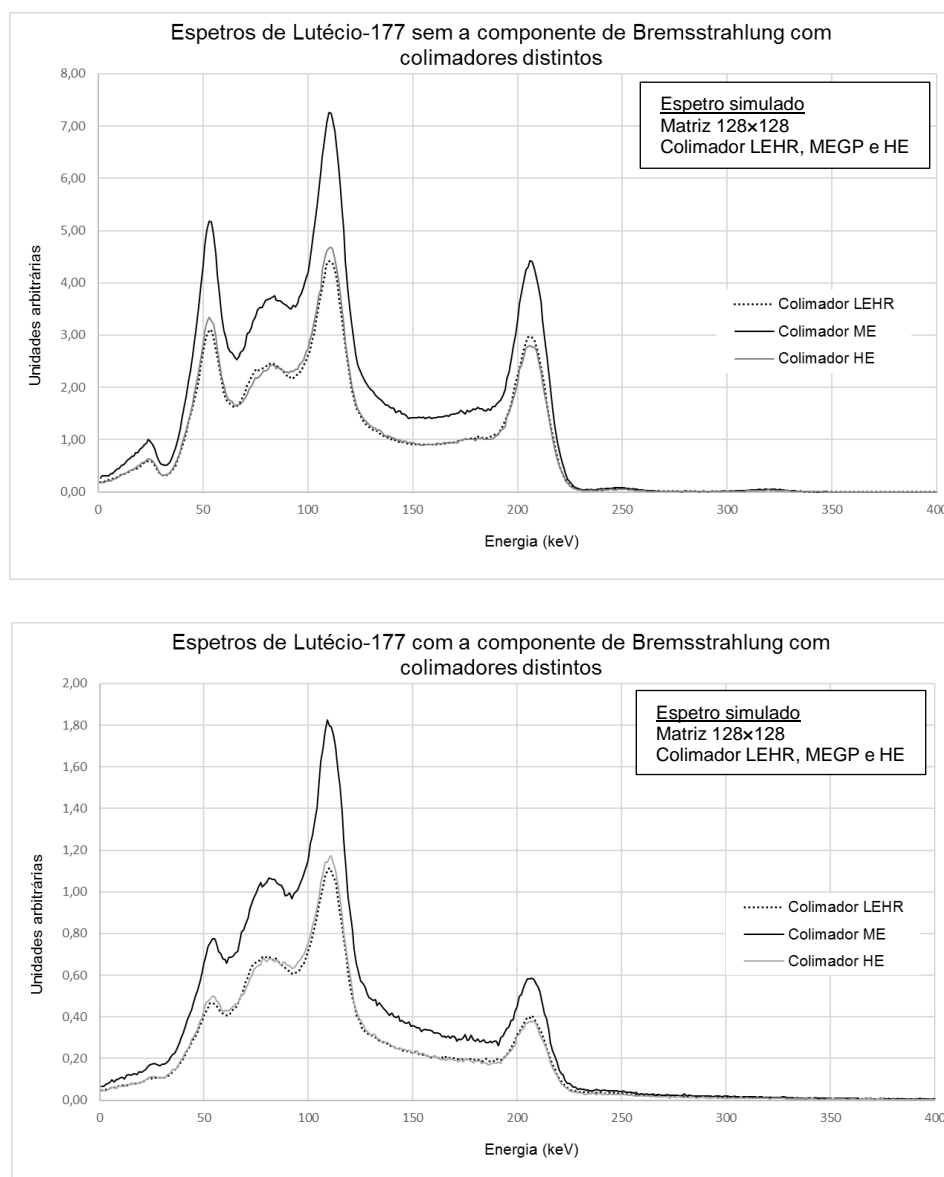


Figura 59: Espectros de fontes lineares de  $^{177}\text{Lu}$  sem e com a componente de *Bremsstrahlung*, simulados de acordo com as condições descritas na tabela 19. Os espectros foram simulados com uma dupla janela de energia de 20% centrada em 113 e 208 keV e com os colimadores LEHR, MEGP e HE.

Dois fotopicos de menor abundância (249,7 e 321,3 KeV) apenas são visíveis no espectro com LEHR. Assim como na gama de 208 keV, o colimador LEHR não possui espessura suficiente para atenuar esta gama de energia, sendo verificável a sua deteção no espectro.

Os colimadores ME e HE apresentam curvas espetais com uma maior semelhança entre si. Com septos de maior espessura, refletem melhor a verdadeira emissão pelo  $^{177}\text{Lu}$ , havendo uma melhor proporção entre o número de contagens detetados entre os fotopicos principais (a amplitude do fotopico de 208 keV é cerca de 1,5x inferior à de 113 keV).

Os espectros experimentais e simulados apresentam diferenças significativas entre si, ao nível da amplitude dos fotopicos principais e deteção de fotopicos de maior energia. Quando observados os três espectros simulados, não se identificam diferenças entre as curvas espetais. Em ambos os conjuntos, o espectro simulado com o colimador ME, apresenta um maior número de eventos, em relação à simulação com LEHR e HE.

### 4.3. Aquisição de espectros com meio de *scatter*

O espectro de  $^{177}\text{Lu}$  é um espectro complexo, uma vez que resulta da conjugação de uma série de fenómenos e diferentes processos de decaimento com várias gamas de emissão. Assim como descrito anteriormente, quando adquirido o espectro de uma fonte linear, são identificados dois fotopicos principais de 112 e 208 keV, picos de raios-X caraterísticos do radionuclídeo filho e raios-X caraterístico do chumbo. A sua análise, constitui a tarefa seguinte na lista de trabalhos, com descrição do efeito e estudo em pormenor dos fenómenos.

#### 4.3.1. Metodologia e *setup* experimental

A fontes de radiação foram preparadas na Radiofarmácia e transportadas para a sala de equipamento segundo as normas de proteção e segurança radiológica em vigor. Para preparar as fontes lineares foi preenchido um tubo de hematócrito de 7,5 cm de comprimento e 2 mm de diâmetro, com 37 MBq de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , 7,4 MBq de  $^{90}\text{Y}$  e 22,2 MBq de  $^{177}\text{Lu}$ . Cada fonte foi fechada nas extremidades, de forma a evitar perdas de atividade.

A fonte linear foi posicionada entre duas placas de água sólida com espessura de 2 mm. As placas finas foram dispostas por cima de 5 placas de água sólida, com 1 cm de espessura cada. Fez-se variar o número de placas de água sólida de 1 cm colocadas por cima da fonte. A aquisição do espectro foi efetuada com 0, 5 e 10 placas. As imagens foram adquiridas fazendo variar o número de placas de 0 a 10. O fantôma foi posicionado na mesa da câmara gama, no centro do campo de visão, a uma distância de 30 cm do detetor superior face à mesa da câmara (c.f. figura 60). Foram adotadas as condições de aquisição de imagem, descritas na tabela 16.

### 4.3.2. Simulação SIMIND Monte Carlo

Após estudo do espectro de  $^{177}\text{Lu}$  em diferentes condições, importa analisar como se comporta o SIMIND na simulação de radionuclídeos com meio de *scatter*. Assim, procedeu-se à simulação de fontes de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{90}\text{Y}$  e  $^{177}\text{Lu}$  em condições semelhantes às ilustradas na figura 60. Pretende-se reproduzir a geometria em estudo e analisar a confiabilidade do SIMIND Monte Carlo na simulação de diferentes radionuclídeos. A simulação de estudos estáticos e aquisição de espectros foi efetuada segundo as condições descritas na tabela 20.

Tabela 20: Especificações introduzidas no *Main Page 2* para as simulações SIMIND Monte Carlo.

Parâmetro	Simulação - SIMIND		
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	$^{90}\text{Y}$	$^{177}\text{Lu}$
Fonte linear	Índice 1 (keV) = -140	Índice 1 (keV) = -160	Índice 1 (keV) = -208
	Índice 25 (Mbq) = 37	Índice 25 (Mbq) = 7,4	Índice 25 (Mbq) = 22,2
	Índice 2 (cm) = 4.75		
	Índice 3 e 4 (cm) = 0.095		
Fantôma	Índice 15 = 4 → Cilindro horizontal;		
	Índice 14 = 2 → retangular		
	Índice 5 e 6 (Half Width, cm) = 15		
Matriz	Índice 7 (Half Length, cm) = variável, de acordo com o número de placas;		
	Índice 76 e 77 = 256	Índice 76 e 77 = 256	Índice 76 e 77 = 128
Tamanho de pixel	Índice 28 (cm) = 0.239	Índice 28 (cm) = 0.239	Índice 28 (cm) = 0.480
Janela de energia	Índice 20 e 21 = -15	Índice 20 e 21 = -15	Índice 20 e 21 = -20
Colimador	SE-LEHR da E-Cam	SE-ME da E-Cam	SE-ME da E-Cam
Distância		Índice 12 (cm) = 30	
Duração de imagem		Índice 26 = 10 ( $10^7$ histórias)	
<i>Simulations Flags</i>		1,2,3,4,6,7,8,10,11,12,14	
Especificações gerais do <i>Main Page 2</i>		c.f. tabela 12	

O fantôma no SIMIND foi construído em duas partes. A primeira parte permanece inalterada ao longo das simulações. Contém 5 cm de altura, que representam as 5 placas de água sólida colocadas na parte inferior da estrutura. Acima desta componente, fez-se variar o número de placas de água sólida, aumentando sucessivamente o valor do índice 7, de acordo com o número utilizado. Importa referir que o valor indicado pelo índice 7 representa metade da altura do fantôma, pelo que é introduzido metade da altura pretendida.

Uma vez que a posição da fonte de radiação permanecia inalterada, foi necessário fazer um *shift* da sua posição na direção vertical (*z direction*), positiva ou negativa, com alteração do índice 18. Quando dispostas, as placas originam um fantôma de forma retangular, pelo que no índice 14, foi introduzido o valor 2, característico desta forma. A tabela 21 resume os

parâmetros introduzidos nos índices 7 e 18, para as diferentes disposições. A figura 61 ilustra o *script* e especificações aplicadas na simulação.

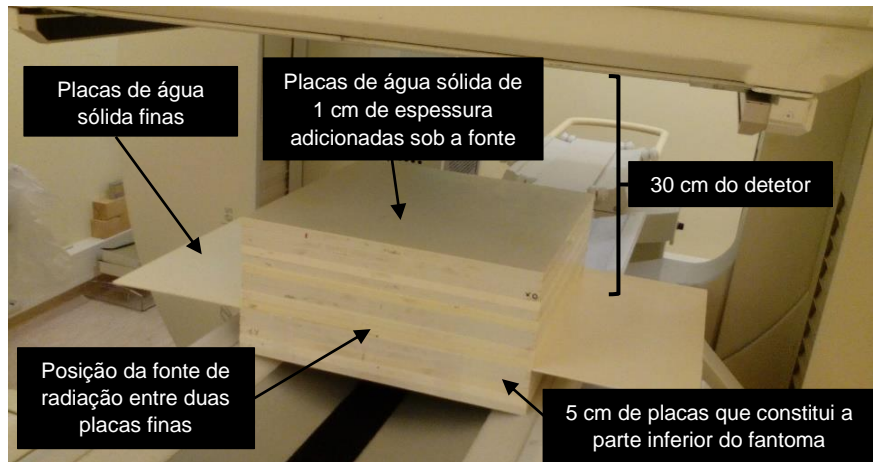


Figura 60: Geometria e fantôma utilizados na aquisição de espectros de  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{90}\text{Y}$  e  $^{177}\text{Lu}$  com meio de *scatter*.

Tabela 21: Especificações introduzidas nos índices 7 e 18, de acordo com o número de placas aplicadas.

Fantôma			Fonte de radiação	
Número de placas	Altura do fantôma	Total	Índice 7 (Half Height Phantom)	Índice 18 (Shift Source in z direction)
0	5+0	5	2,5	2,5
1	5+1	6	3	2
2	5+2	7	3,5	1,5
3	5+3	8	4	1,0
4	5+4	9	4,5	0,5
5	5+5	10	5	0
6	5+6	11	5,5	-0,5
7	5+7	12	6	-1
8	5+8	13	6,5	-1,5
9	5+9	14	7	-2
10	5+10	15	7,5	-2,5

SCINTILLATION CAMERA PARAMETERS - SETUP 1		C:\simind>simind simind 10placas_lu177/lf/FI:lu177			
1 - Photon Energy.....keV >	-208.000	----- SIMIND Monte Carlo Program V4.9g-----			
2 - Source: Half Length Source.....cm >	4.750	INPUT FILE...simind.smc	COVER.....al.cr3	SOURCE FILE..	
3 - Source: Half Width Source.....cm >	0.095	OUTPUT FILE...10placas_lu1	CRYSTAL.....nai.cr3	SOURCE MAP...	
4 - Source: Half Height Source.....cm >	0.095	PHANTOM (S)...h2o.cr3	BACK-SCATT...pmt.cr3	DENSITY MAP..	
5 - Phantom: Half Length Phantom.....cm >	15.000	PHANTOM (B)...bone.cr3		SCORE FILE...	
6 - Phantom: Half Width Phantom.....cm >	15.000	Photon Energy	208.00	lu177	Photons/Proj 10000000
7 - Phantom: Half Height Phantom.....cm >	6.500	Source Type	Cylinder Hor	Matrix	Activity 22.20
8 - Crystal: Half Length/Radius.....cm >	29.550	Phantom Type	Cubic Shape	Spectra	Detector Radius 29.550
9 - Crystal: Thickness.....cm >	0.950	Detector Width	22.250	se-me	Detector Height 0.950
10 - Crystal: Half Width...[0=Circular].....cm >	22.250	Upper Window Tresh	228.800	X-Rays	Distance to Det 30.000
11 - Backscattering Material: Thickness.....cm >	10.000	Lower Window Tresh	187.200	B-Scatt	X-Shift Source 0.000
12 - Height to Detector Surface.....cm >	30.000	Pixel Size (I)	0.480	Random	Y-Shift Source 0.000
13 - Thickness of Cover.....cm >	0.200	Pixel Size (J)	0.480	Cover	Z-Shift Source -2.500
14 - Phantom Type.....cm >	2.000	S:Half Length	4.750	Phantom	P:Half Length 15.000
15 - Source Type.....cm >	4.000	S:Half Width	0.095	Resolut	P:Half Width 15.000
		S:Half Height	0.095	IntFile	P:Half Height 7.500
		Energy Resolution	9.500		Max Scatter Ord 3
		Projection	1 of 1	Hits	1368603
				Scatt/Tot	0.315
				Progress	17%

Figura 61: *Script* e especificações aplicadas na simulação SIMIND Monte Carlo de fontes de  $^{177}\text{Lu}$ , simuladas com 10 placas de água sólida.

Para cada imagem (de 0 a 10 placas) foram traçados os perfis horizontais sobre a imagem, passando pelo pixel de maior intensidade em termos de contagens, utilizando as ferramentas *ROI Manager* e *Plot Profile*. O processo seguido está ilustrado na figura 62.

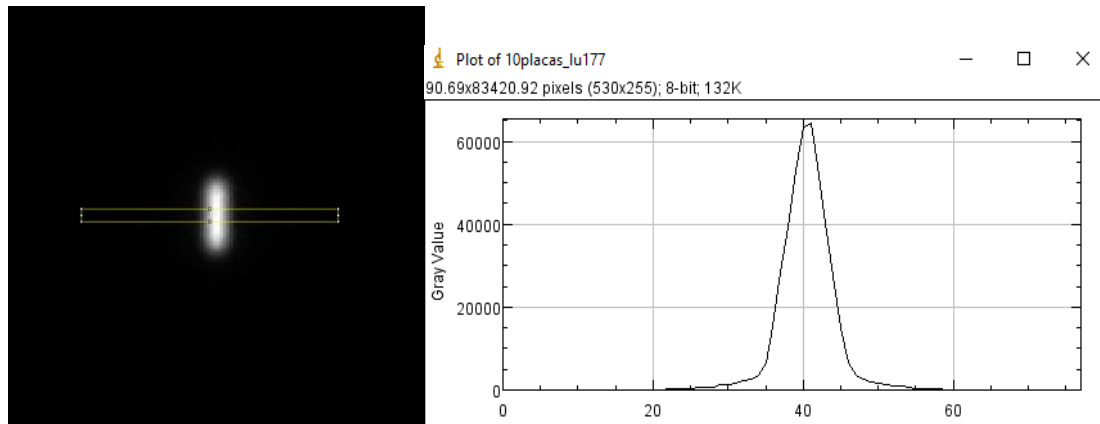


Figura 62: Imagem experimental do  $^{177}\text{Lu}$  sem componente de *Bremsstrahlung*, adquirida com 10 placas de água sólida, e respetivo perfil horizontal obtido a partir de delimitação da região de interesse ilustrada na figura.

#### 4.3.3. Resultados e simulação experimental

Nesta alínea são apresentados os espectros experimentais e simulados com 0, 5 e 10 placas de água sólida, assim como as respetivas imagens e perfis, para os três radionuclídeos.

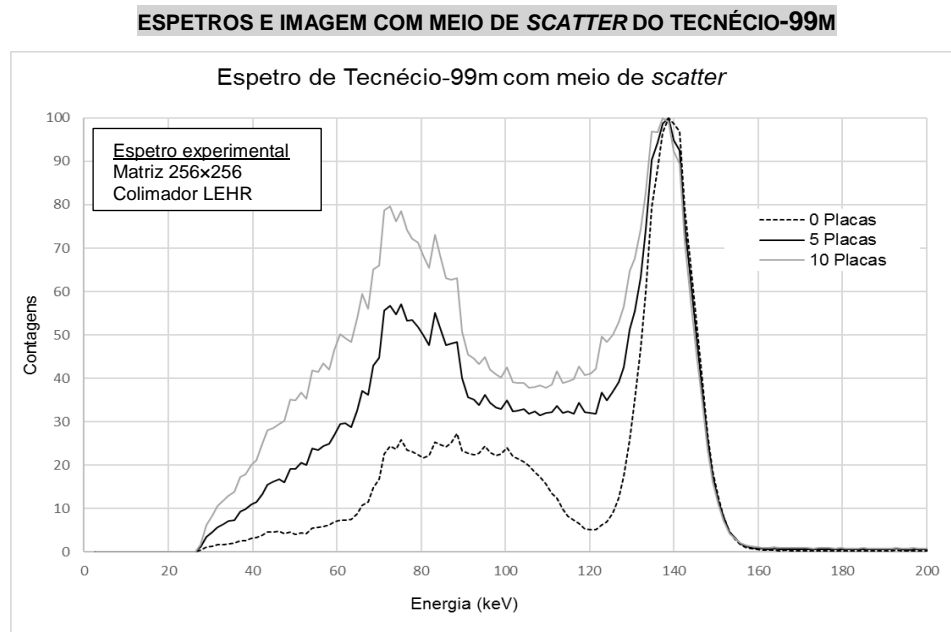


Figura 63: Espectros de fontes lineares de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  adquiridos com 0, 5 e 10 placas de água sólida (meio de *scatter*), de acordo com as condições descrita na tabela 16. Ambos os espectros estão normalizados ao seu valor máximo.

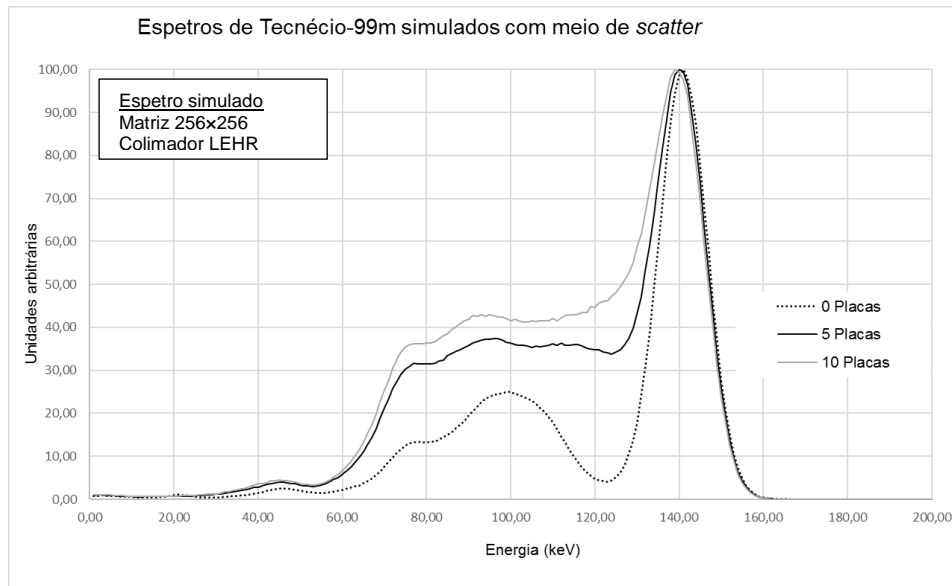
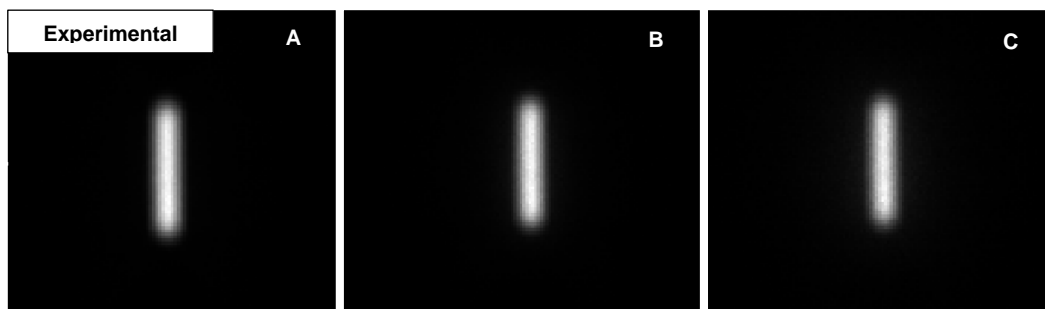


Figura 64: Espectros de fontes lineares de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  simulados com 0, 5 e 10 placas de água sólida (meio de *scatter*), de acordo com as condições descritas na tabela 20. Ambos os espectros estão normalizados ao seu valor máximo.

A figura 63 ilustra os espectros experimentais adquiridos com diferentes meios de *scatter*, respetivamente 0, 5 e 10 placas de água sólida. A partir da sua análise é possível verificar diferenças na gama de energia de 60 a 120 keV. Com o aumento do número de placas, aumenta a região de *scatter* do espectro, contudo, é verificável um aumento superior na região dos 70 a 85 keV, correspondente aos raios-X caraterísticos do chumbo.

Com o aumento do número de placas, a fração de eventos que atingem o colimador na direção perpendicular diminui, uma vez que existe uma maior probabilidade de os fotões sofrerem efeito de *Compton*, com alteração de energia e direção. Consequentemente, o número de eventos dispersos que pode interagir com os septos do colimador, originando o efeito de penetração septal, e com os átomos do material que constitui o colimador, com a emissão de raios-X caraterístico do chumbo aumenta, o que poderá justificar o aumento pronunciado desta região nos espectros.

Nos espectros simulados verifica-se a variação da componente de *scatter*, assim como o descrito para os espectros experimentais, contudo, não se identifica um aumento tão pronunciado da gama de 70 a 85 keV.



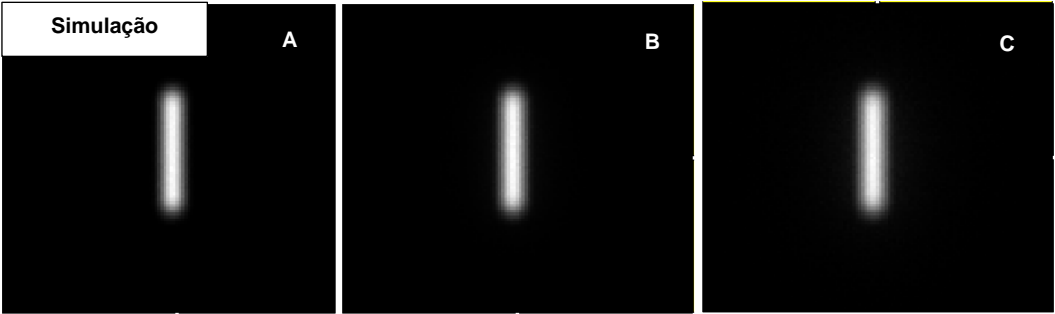


Figura 65: Imagens de fontes lineares de <sup>99m</sup>Tc adquiridos e simulados com um meio de *scatter*, para A - 0 placas de água sólida; B - 5 placas de água sólida; C - 10 placas de água sólida. As imagens referentes ao radionuclídeo <sup>99m</sup>Tc foram adquiridas e simuladas com uma matriz de 256×256, dimensão de pixel de 0,239 cm, colimador LEHR e uma janela de energia de 15% centrada em 140 keV.

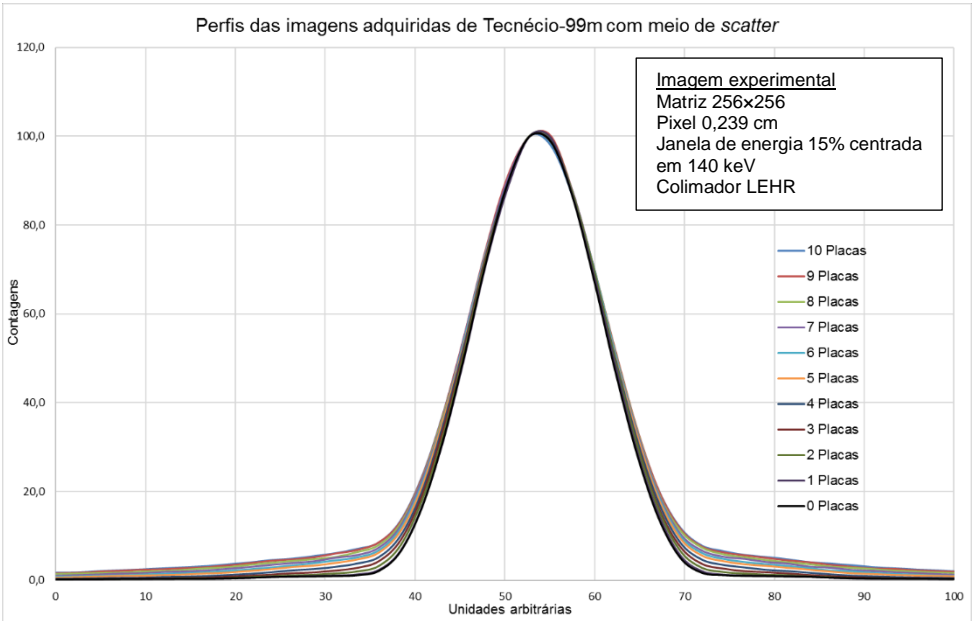


Figura 66: Perfis de imagens experimentais adquiridas de <sup>99m</sup>Tc com meio de *scatter*.

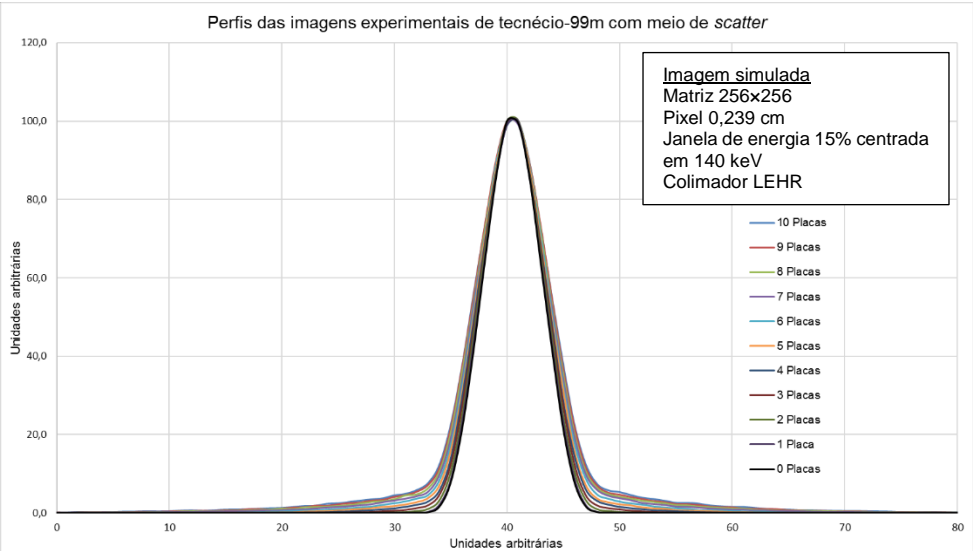


Figura 67: Perfis de imagens simuladas adquiridas de <sup>99m</sup>Tc com meio de *scatter*.

Da análise das figuras 50, 51 e 52 é possível acompanhar a variação da componente de *scatter*, com o aumento do número de placas de água sólida. Conforme se aumenta o número de placas, verifica-se a partir dos perfis de imagem, que a componente de *scatter* aumenta, com o alargamento de região distal do perfil.

O aumento desta componente é equivalente nas imagens experimentais e simuladas, existindo uma boa concordância entre os dois conjuntos de imagens.

Importa referir que não é possível estabelecer uma comparação direta em termos de valor dos perfis experimentais e simuladas, uma vez que não correspondem à mesma unidade.

#### ESPETROS E IMAGEM COM MEIO DE SCATTER DO YTTRIO-90

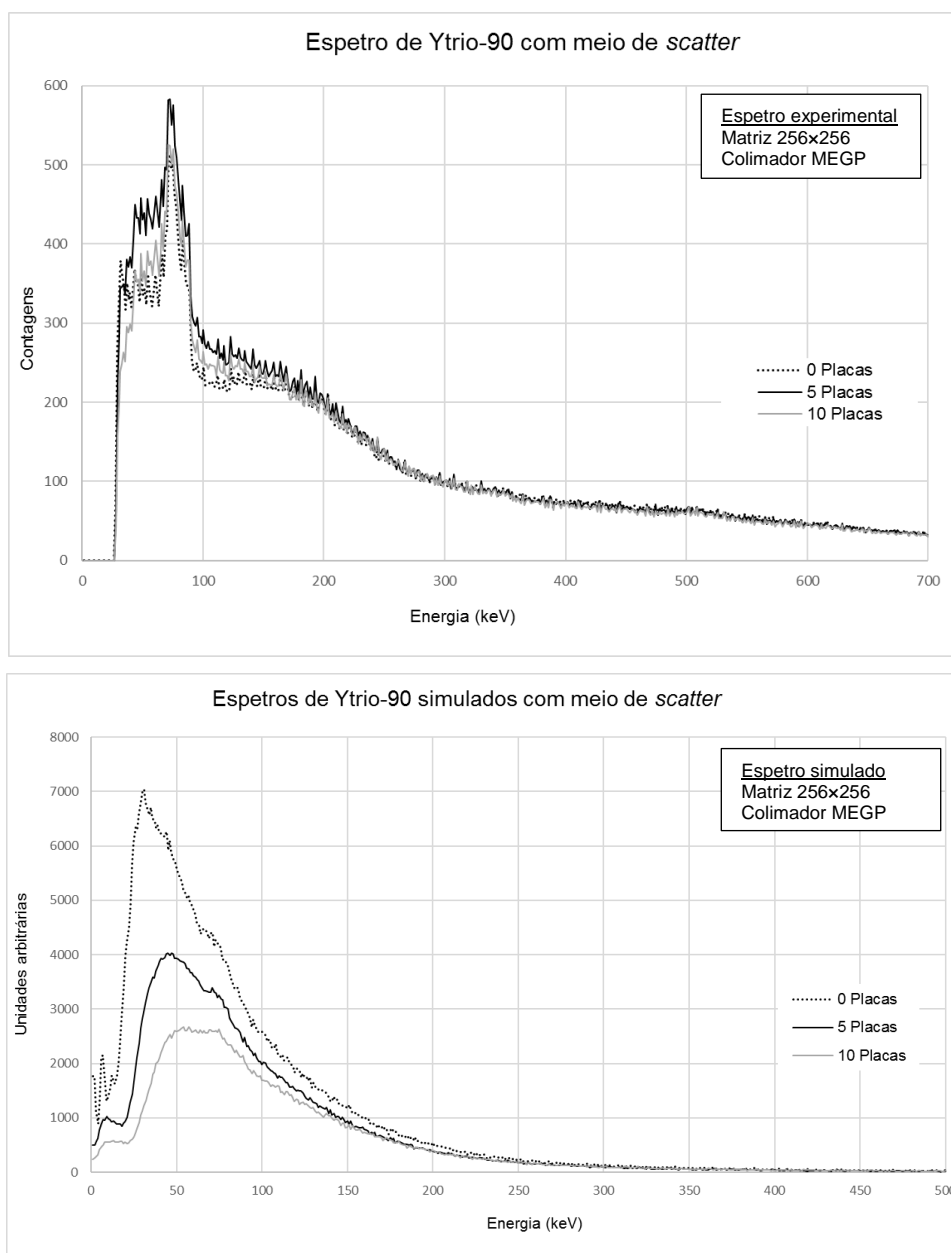


Figura 68: Espectros de fontes lineares de  $^{90}\text{Y}$  adquiridos e simulados com 0, 5 e 10 placas de água sólida (meio de *scatter*), de acordo com as condições descritas nas tabelas 16 e 20. Ambos os espectros estão normalizados a 300 keV.



A partir da sua análise da figura 68 é possível verificar diferenças na gama de energia de 50 a 200 keV. Contrariamente ao espectro de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , o aumento de *scatter* não é proporcional ao número de placas de água sólida, uma vez que o fenómeno intensifica para 5 placas, relativamente a 10 placas.

O espectro de 0 placas, resulta da resposta do detetor à componente de *Bremsstrahlung* criada no vidro do tubo de hematócrito (a penetração máxima e média em tecido mole das partículas  $\beta^-$  do  $^{90}\text{Y}$  é de 11 mm e 2,5 mm), por interação das partículas  $\beta^-$  com os átomos do meio. Com o aumento do número de placas, aumenta a probabilidade de interação por efeito de *Compton*, com modificação da energia e direção dos fotões de *Bremsstrahlung*, o que origina um aumento da probabilidade de fotões com baixa energia que são detetados na parte inferior do espectro de  $^{90}\text{Y}$  com 5 placas. O número de eventos dispersos que podem interagir com os septos do colimador com energia suficiente para os atravessar, originando o efeito de penetração septal, e com os átomos do material que constitui o colimador, com emissão de raios-X característico do chumbo aumenta, o que poderá justificar o aumento da região de 70 a 85 keV no espectro.

Com a colocação de mais placas, aumenta a dimensão do fantôma e as interações por efeito de *Compton*, o que origina uma diminuição ainda mais acentuada da energia inicial dos fotões de *Bremsstrahlung*, que podem sofrer processos de atenuação. Consequentemente, diminui a probabilidade de atingirem o detetor e serem detetados, uma vez que podem ser atenuados pelos septos do colimador. Assim, verificar-se-ia uma diminuição do número de eventos no espectro, na gama de energia de 50 a 200 keV, em resultado do equilíbrio entre a formação de *Bremsstrahlung*, dispersão por efeito de *Compton* e atenuação pelo meio e pelo colimador.

Nos espectros simulados verifica-se a variação da componente de *scatter*, contudo, esta alteração não é concordante com o verificado nos espectros experimentais, não seguindo o fenómeno descrito anteriormente.

Da análise das figuras 69, 70 e 71 é possível acompanhar a variação da componente de *scatter*, com o aumento do número de placas de água sólida. As imagens experimentais e simuladas apresentam semelhanças entre si, contudo, as imagens simuladas parecem ilustrar uma melhor delimitação da região, associada a uma deteção de *scatter* inferior.

Conforme se aumenta o número de placas, verifica-se partir dos perfis de imagem que o aumento da componente de *scatter* não é proporcional. Assim, como descrito anteriormente, com o aumento do número de placas acaba por existir um equilíbrio entre a ocorrência do fenómeno de *Bremsstrahlung*, dispersão por efeito de *Compton* e atenuação pelo meio e colimador, o que justificará as diferenças verificadas ao nível dos perfis de imagem.

Em resultado da conjugação destes efeitos, as imagens com  $^{90}\text{Y}$  apresentam uma maior componente de *scatter*, comparativamente às imagens com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , o que vai de encontro com as dificuldades descritas na aquisição de imagem após terapia com este radionuclídeo, e

necessidade de estudar e encontrar métodos que permitam otimizar as condições de aquisição de imagem.

Importa referir que não é possível estabelecer uma comparação direta em termos de valor dos perfis experimentais e simuladas, uma vez que não correspondem à mesma unidade.

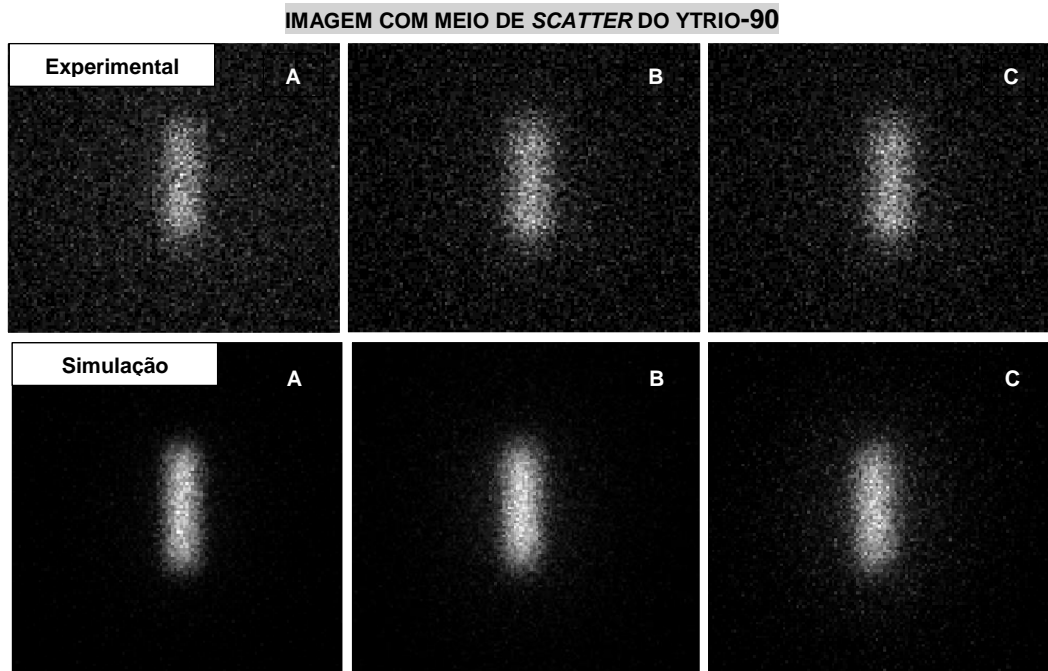


Figura 69: Imagens de fontes lineares de  $^{90}\text{Y}$ , adquiridos e simuladas com um meio de *scatter*, para A: 0 placas de água sólida; B: 5 placas de água sólida; C: 10 placas de água sólida. As imagens experimentais e simuladas foram adquiridas com uma matriz de 256x256, dimensão de pixel de 0,239 cm, colimador MEGP e uma janela de energia de 15% centrada em 160 keV.

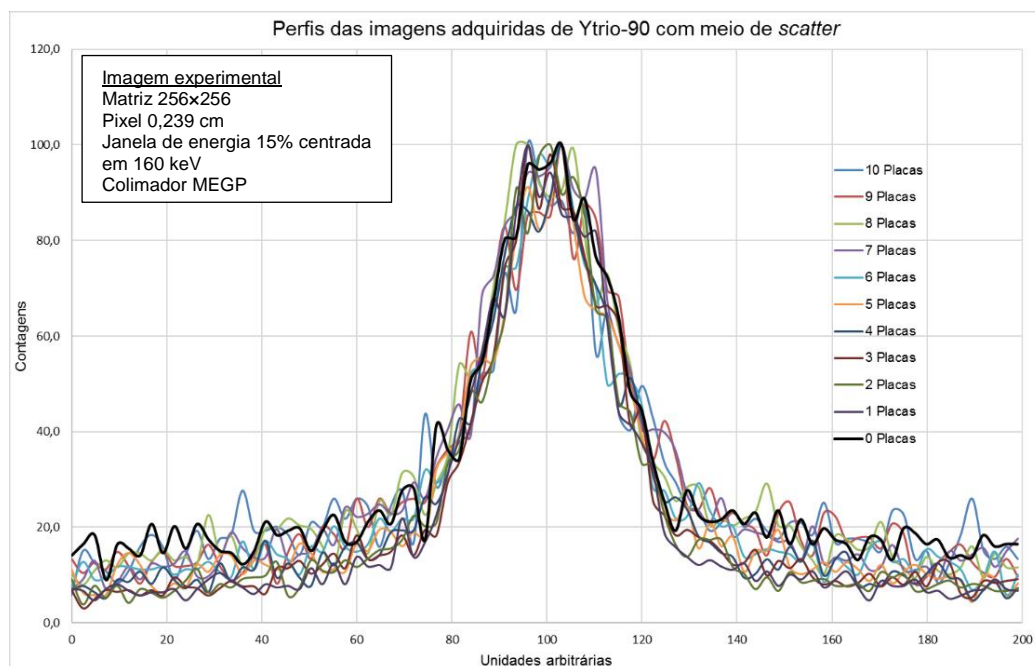


Figura 70: Perfis de imagens experimentais adquiridas de  $^{90}\text{Y}$  com meio de *scatter*.

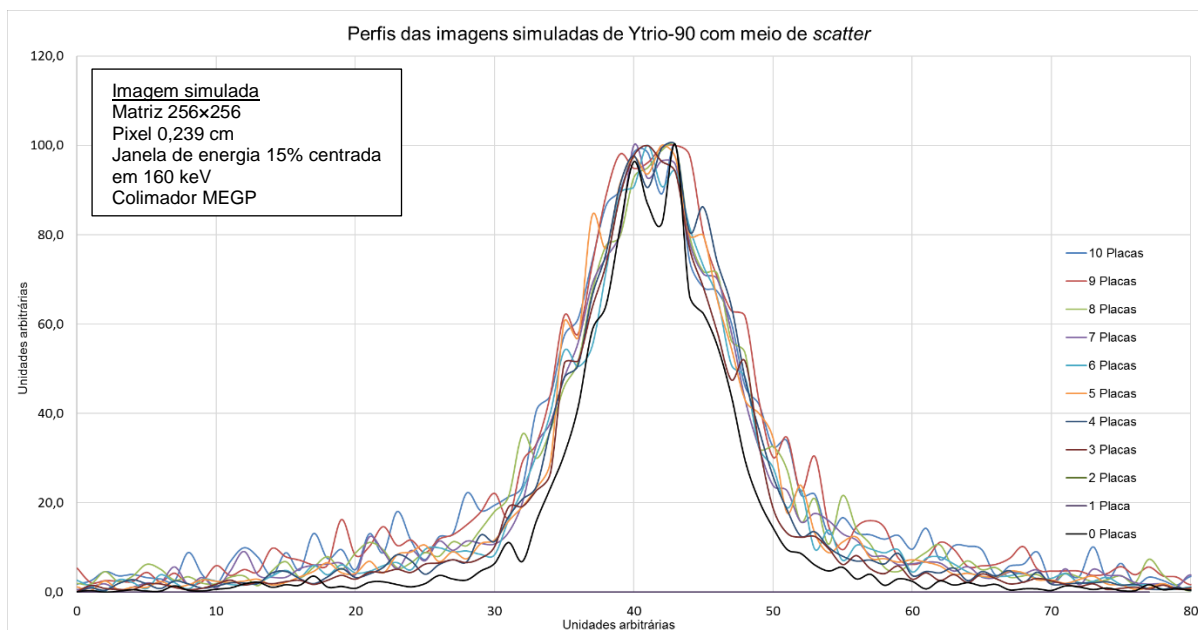


Figura 71: Perfis de imagens simuladas adquiridas de  $^{90}\text{Y}$  com meio de *scatter*

### ESPETROS E IMAGEM COM MEIO DE SCATTER DO LUTÉCIO-177

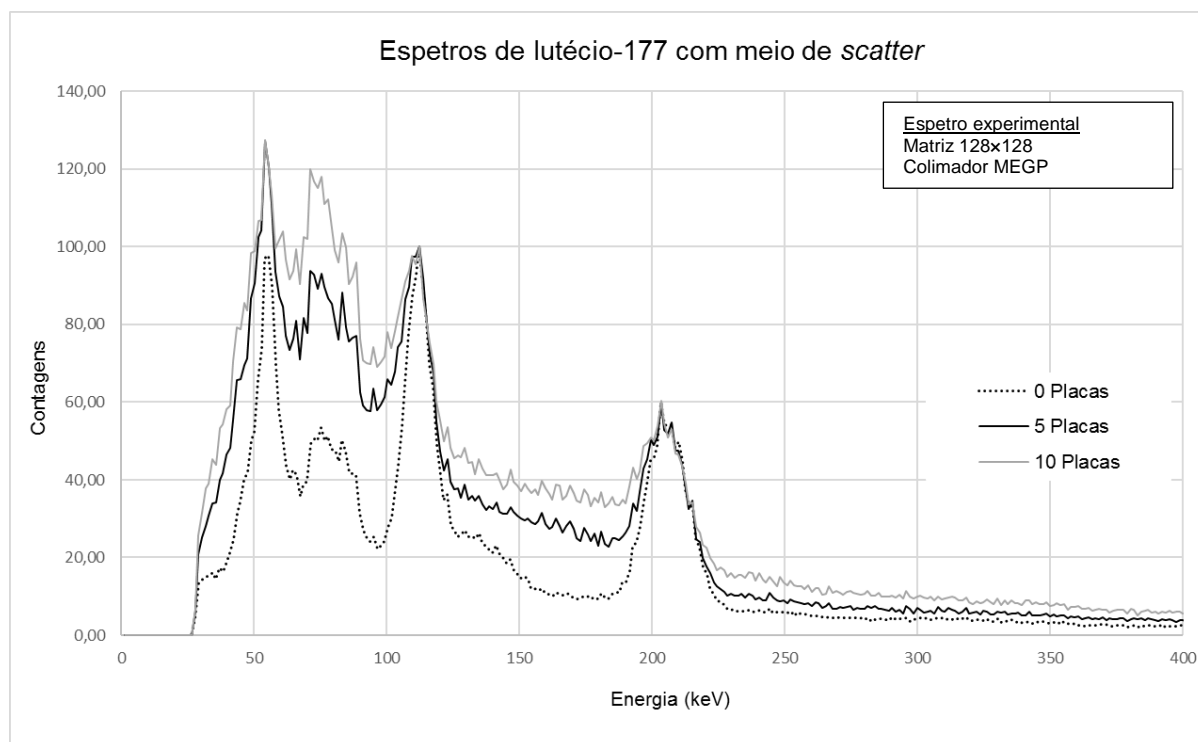


Figura 72: Espetros de fontes lineares de  $^{177}\text{Lu}$  adquiridos com 0, 5 e 10 placas de água sólida, de acordo com as condições descritas nas tabelas 16. Os espectros estão normalizados a 113 keV.

Nos espectros experimentais de  $^{177}\text{Lu}$ , o aumento da região de *scatter* do espectro é concordante com o aumento do número de placas. As principais diferenças verificam-se na região das múltiplas dispersões de *Compton* localizada antes dos fotopicos de 113 e 208 keV, intensidade dos raios-X característicos do chumbo e raios-X característicos do  $^{177}\text{Lu}$ .

Com o aumento do número de placas, aumenta a probabilidade de interação por efeito de *Compton*, o que origina um aumento gradual da região das múltiplas dispersões de Compton, em resultado da deteção de fótons dispersos. Em adição, aumenta a probabilidade de interação destes fótons com os septos do colimador, com emissão de raios-X caraterístico do chumbo, o que poderá justificar o aumento da região de 70 a 85 keV no espectro.

O aumento da região de múltiplas interações é mais acentuado para os 113 keV. Esta região é influenciada pelo backscatter de 208 keV, e acaba por se sobrepor à zona dos raios-X caraterísticos do chumbo, o que poderá contribuir para a variação encontrada.

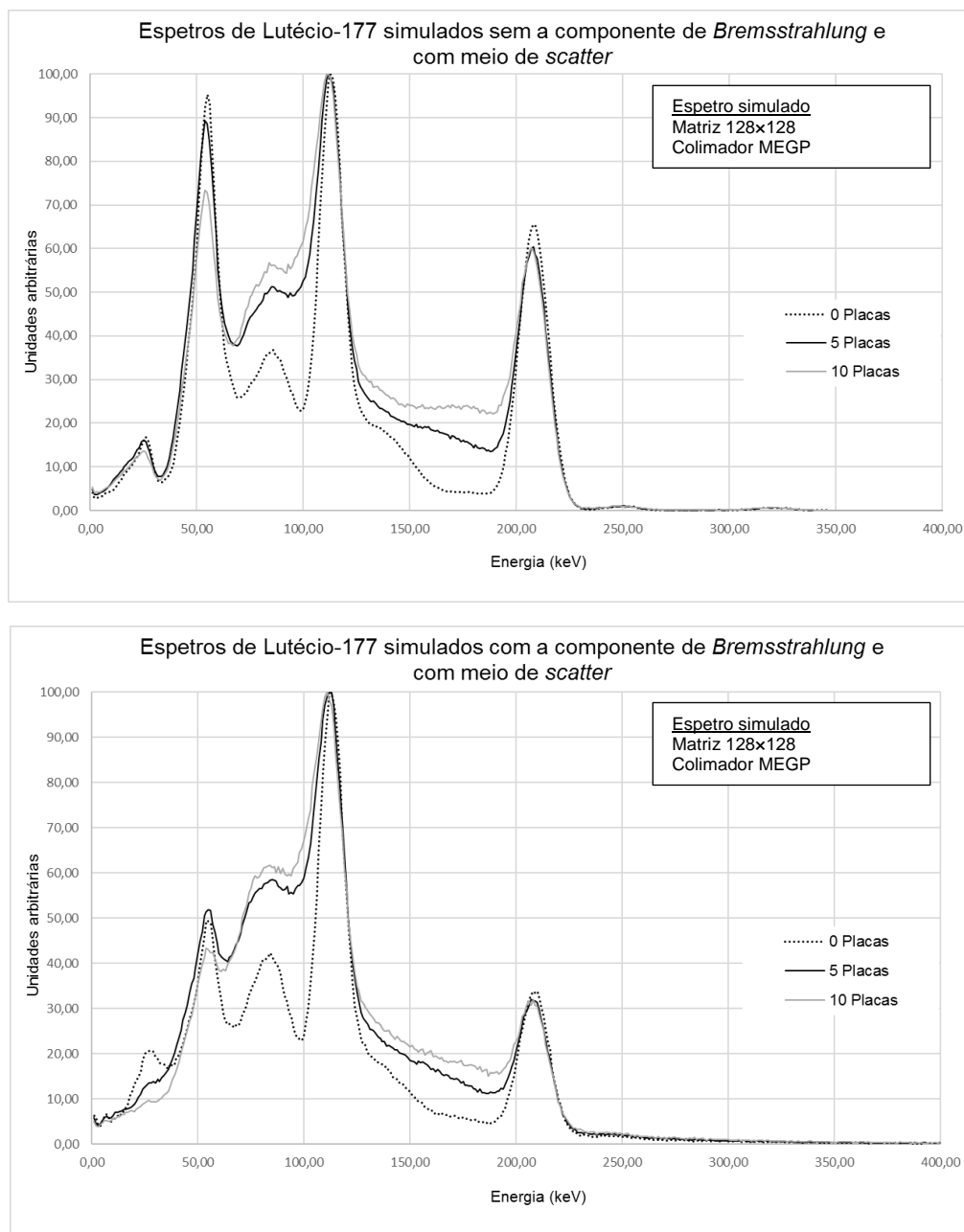


Figura 73: Espectros de fontes lineares de  $^{177}\text{Lu}$  simulados com 0, 5 e 10 placas de água sólida, de acordo com as condições descritas nas tabelas 20. Ambos os espectros estão normalizados ao seu valor máximo.

Os espectros simulados apresentam semelhanças com os espectros experimentais. A variação da intensidade dos fotopicos e regiões principais é concordante entre ambos os espectros, com exceção dos raios-X caraterísticos do  $^{177}\text{Lu}$ . Esta diferença poderá dever-se a erros de simulação, uma vez que o SIMIND não simula o transporte de eletrões e consequentemente, a sua interação com os átomos do meio.

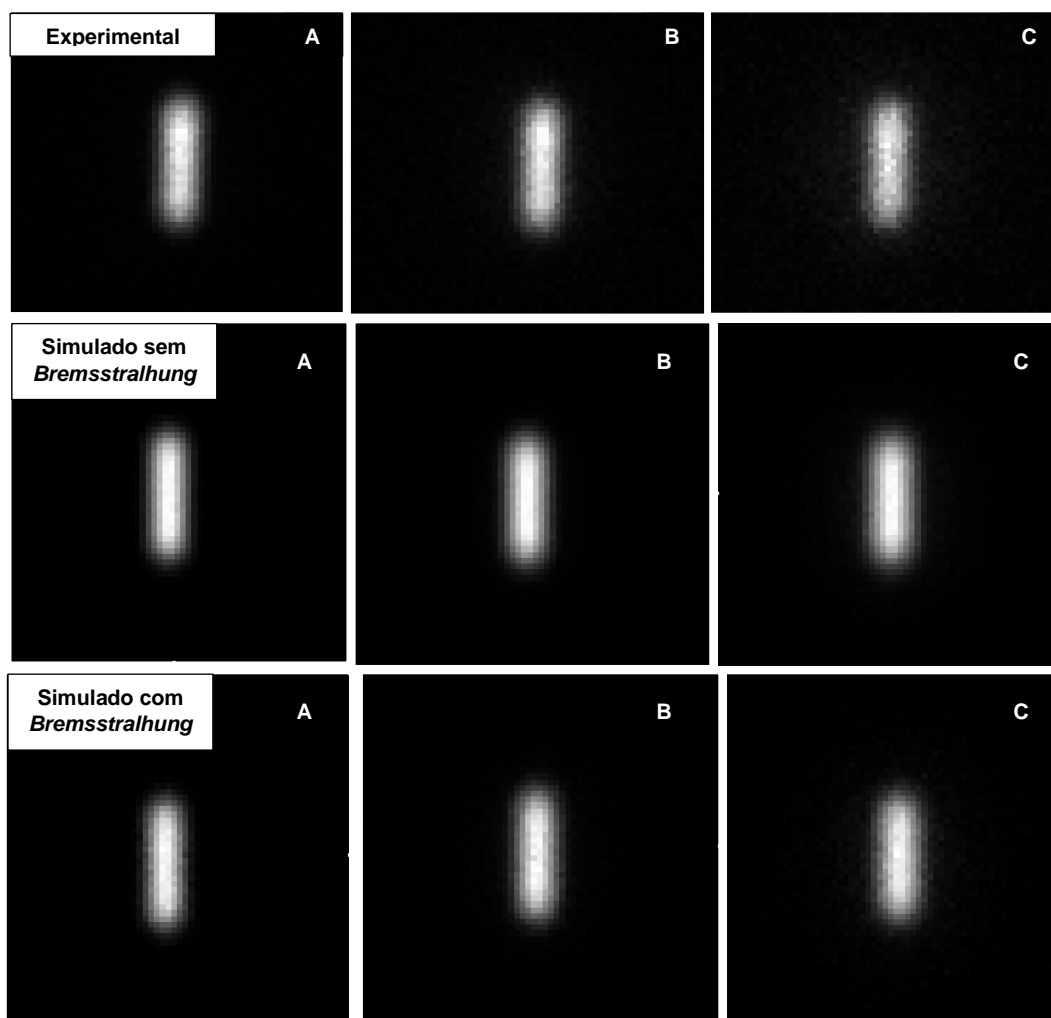


Figura 74: Imagens de fontes lineares de  $^{177}\text{Lu}$ , adquiridas e simuladas com meio de *scatter*, para A - 0 placas de água sólida; B - 5 placas de água sólida; C - 10 placas de água sólida. As imagens experimentais e simuladas referentes ao radionuclídeo  $^{177}\text{Lu}$ , foram adquiridas com uma matriz de 128x128, dimensão de pixel de 0,480 cm, colimador MEGP e com dupla janela de energia de 20% centrada em 113 keV e 208 keV.

Nos espectros experimentais de  $^{177}\text{Lu}$ , o aumento da região de *scatter* do espectro é concordante com o aumento do número de placas. Esta variação está de acordo com o verificado em termos de imagem, com o alargamento da região distal do perfil. Estas variações vão de encontro à descrição para o radionuclídeo  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , com acréscimo da interação da componente de *Bremsstrahlung*.

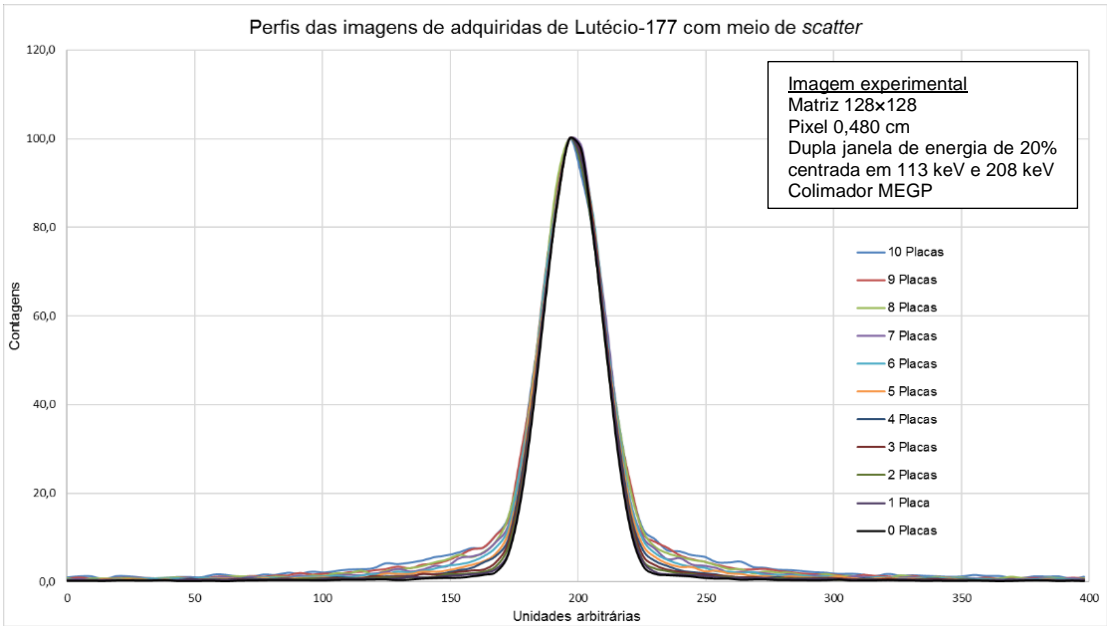


Figura 75: Perfis de imagens experimentais adquiridas de <sup>177</sup>Lu com meio de *scatter*.

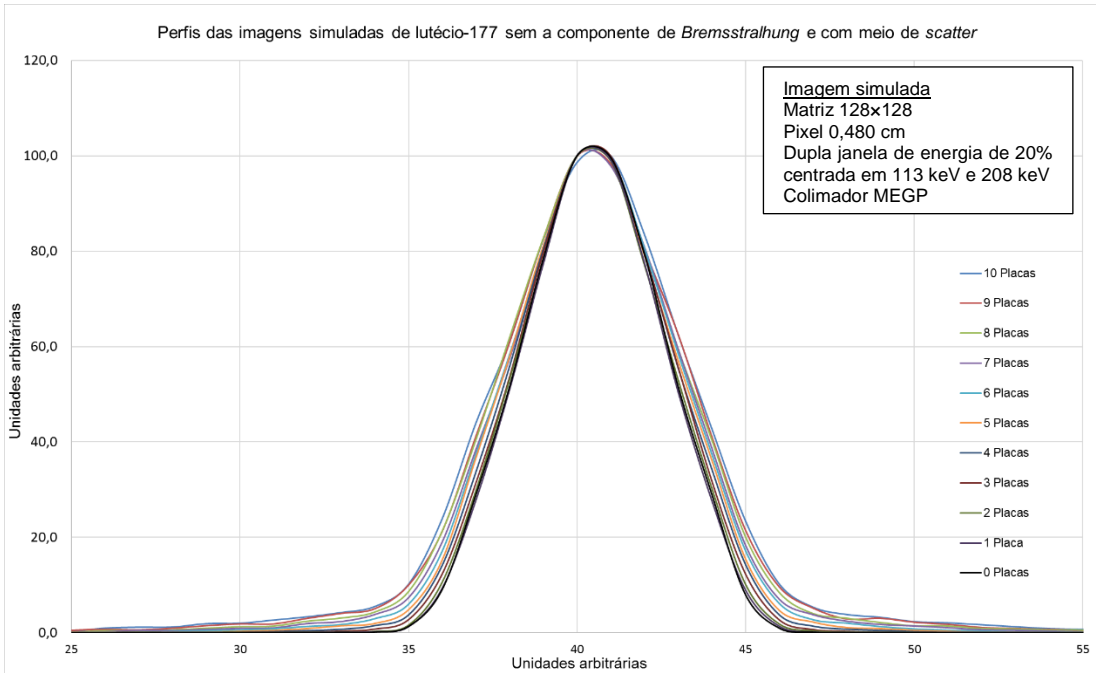


Figura 76: Perfis de imagens simuladas de <sup>177</sup>Lu sem a componente de *Bremsstrahlung* e com meio de *scatter*.

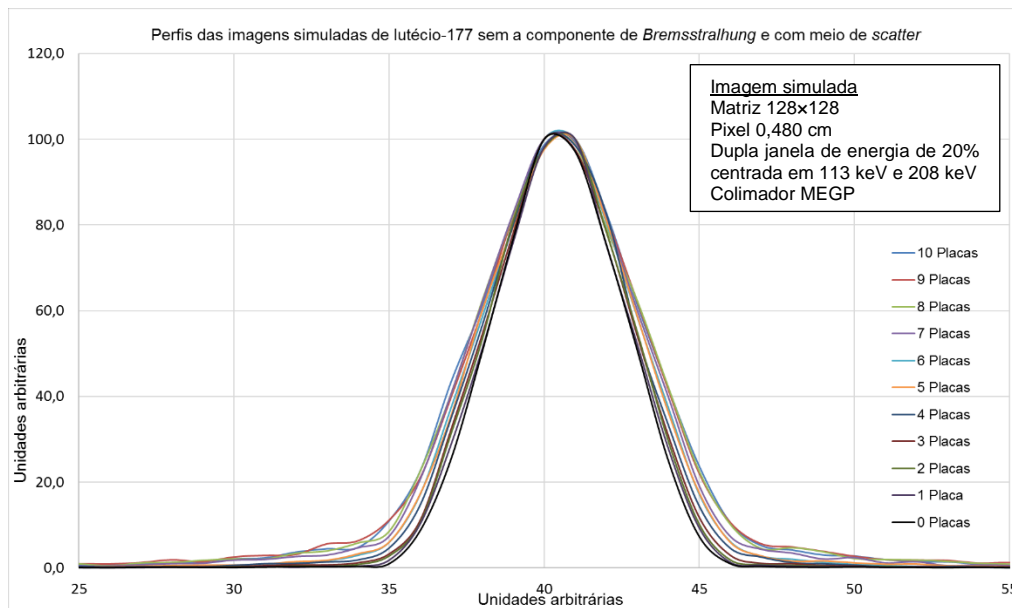


Figura 77: Perfis de imagens simuladas de  $^{177}\text{Lu}$  com a componente de *Bremsstrahlung* e com meio de *scatter*.

As imagens experimentais e simuladas apresentam pequenas diferenças, principalmente na imagem de 10 placas. Na imagem experimental foi utilizada uma dupla janela de energia centrada nos dois fotopicos principais, contudo, na simulação apenas foi possível utilizar uma janela de energia, o que em termos de imagem poderá originar diferenças de resultados. Importa referir que não é possível estabelecer uma comparação direta em termos de valor dos perfis experimentais e simuladas, uma vez que não correspondem à mesma unidade.

## Capítulo 5

### Considerações finais

Neste capítulo são tecidas as conclusões gerais dos estudos realizados no âmbito da dissertação. Por último, são apresentadas algumas recomendações e sugestões para trabalhos experimentais futuros.

#### 5.1. Conclusões gerais

Numa análise global, através das diferentes aquisições e simulações, foi possível estudar o radionuclídeo  $^{177}\text{Lu}$ , no que diz respeito as características do seu decaimento, construção do espectro de energia e a contribuição da componente de *scatter* para a imagem final. Este estudo foi complementado pela análise dos radionuclídeos  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  e  $^{90}\text{Y}$  com características úteis nas valências de diagnóstico e terapia em Medicina Nuclear. O SIMIND foi utilizado para simular os estudos experimentais, com modificação da geometria, para uma melhor aproximação à realidade. Em conjunto, foi possível complementar o estudo do espectro  $^{177}\text{Lu}$  e tecer as conclusões de seguida apresentadas:

##### Alínea 4.1

Numa primeira instância, procedeu-se à aquisição de espectros de fontes lineares de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{90}\text{Y}$  e  $^{177}\text{Lu}$ , num fantôma cilíndrico preenchido com água. Para cada espectro foram identificados os principais fotopicos característicos dos radionuclídeos, de acordo com o descrito na literatura.

- a. Os três espectros apresentam diferenças entre si, o que vai de encontro ao esperado, uma vez que são radionuclídeos com decaimento diferentes, o que resulta na deteção de curvas espectrais resultantes de fenómenos próprios.
- b. No espectro de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  identifica-se bem pronunciado o fotopico de 140 keV, característico da gama de emissão do radionuclídeo. O fotopico não é uma linha estreita no espectro,



mas sim um fotopico mais alargado em resultado de flutuações introduzidas no sinal em torno do valor médio de 140 keV. Verifica-se uma componente de *scatter* no espetro, que engloba vários fatores, desde eventos que sofreram dispersão de *Compton* no fantôma, até aos raios-X caraterísticos dos materiais que constituem os tubos fotomultiplicadores. Os espetros simulados, com e sem fantôma, ajudam a perceber a importância desses fatores na construção do espetro de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , notando-se diferenças significativas na componente de *scatter*, quando simulado o espetro da fonte isotrópica, sem considerar o fantôma.

- c. A interação das partículas  $\beta^-$  do  $^{90}\text{Y}$  com os tecidos origina o efeito de *Bremsstrahlung*. Esta condição é visível no espetro do  $^{90}\text{Y}$ , onde se verifica a ausência de um fotopico pronunciado e presença de um espetro contínuo, cuja energia pode variar de 0 até ao máximo de energia das partículas  $\beta^-$  emitidas. Comparativamente ao experimental, o espetro simulado é muito atenuado pelo colimador, notando-se diferenças significativas entre as duas curvas espetrais.
- d. O espetro de  $^{177}\text{Lu}$  apresenta semelhanças com o espetro do  $^{90}\text{Y}$ , com presença da componente de *Bremsstrahlung* caraterística dos emissores de partículas  $\beta^-$ . Em torno dos 54 a 60 keV encontra-se o pico de raios-X caraterísticos do nuclideo filho  $^{177}\text{Hf}$ . A estas componentes acresce a presença de dois fotopicos principais, de energias de 112 e 208 keV, caraterísticos do radionuclideo.
- e. Nos espetros simulados de  $^{177}\text{Lu}$  são notáveis algumas diferenças, principalmente ao nível da componente de *Bremsstrahlung* e intensidade dos fotopicos principais. Relativamente aos fotopicos de 113 e 208 keV, o espetro experimental e o espetro simulado sem *Bremsstrahlung* são os que detém uma melhor aproximação de valores. Ambos os fotopicos, no espetro simulado com *Bremsstrahlung* apresentam-se diminuídos, o que revela uma inadequada construção do ficheiro de *input* espetro nesta gama. Relativamente aos restantes fotopicos identificados no espetro experimental de  $^{177}\text{Lu}$ , o pico de raios-X caraterístico do  $^{177}\text{Hf}$  apresenta uma melhor aproximação no espetro simulado.
- f. Na gama de energia de 70 a 85 keV, para os três radionuclídeos, verifica-se a deteção de raios-X caraterísticos do chumbo, que resultam da interação dos  $\gamma$  com o chumbo que constitui o colimador.

## Alínea 4.2

Para o estudo em detalhe do espectro de  $^{177}\text{Lu}$  foram adquiridos espectros com variação dos principais parâmetros de aquisição. Assim, procedeu-se à aquisição de espectros de fontes lineares de  $^{177}\text{Lu}$  num cilindro de água, em três dias distintos, sem modificação de geometria; com presença e ausência do colimador de média energia e com os diferentes colimadores disponibilizados pela *E-Cam*.

- a. Nos espectros experimentais de  $^{177}\text{Lu}$  adquiridos em três dias distintos, verificam-se diferenças nas curvas espectrais, nomeadamente na gama de 50 a 60 keV, com diminuição da sua amplitude, nos espectros do segundo e terceiro dia. A emissão de raios-X caraterístico do  $^{177}\text{Hf}$  deve-se à interação da radiação ionizante com energia suficiente para excitar os átomos do  $^{177}\text{Hf}$ . Em consequência do rearranjo eletrónico ocorre emissão de raios-X caraterístico, identificada no espectro. Em resultado do decaimento do  $^{177}\text{Lu}$ , o número de átomos excitados diminui, e consequentemente, diminui a emissão de radiação com capacidade de excitar os átomos de  $^{177}\text{Hf}$ , o que poderá justificar a variação visualizada.
- b. O colimador funciona como uma interface entre o paciente e o detetor de cintilação, e permite que apenas sejam detetados pelo cristal fotões com direções apropriadas. Assim, fotões que não se propagam de forma perpendicular ao cristal são absorvidos e atenuados pelos septos do colimador. Na sua ausência, existirá um maior número de fotões que atingem o detetor, verificando-se um aumento do número de contagens no espectro.
- c. A interação por efeito fotoelétrico dos raios gama com o chumbo que constitui o colimador, origina o aparecimento de raio-X caraterístico do chumbo. Verifica-se a existência de diferenças na região 70-90 keV, com ausência de raios-X caraterísticos do chumbo no espectro sem colimador.
- d. Em ambos os espectros adquiridos com diferentes colimadores é possível distinguir os fotopicos principais de 112 keV e 208 keV, raios-X caraterísticos na gama de energia de 70 a 85 keV e raios-X caraterísticos do  $^{177}\text{Hf}$ , na gama dos 50 keV. Contudo a sua amplitude é diferente, assim como a presença de fotopicos adicionais no espectro adquirido com o LEHR, respetivamente de 249,7 e 321,3 KeV.
- e. O colimador LEHR está indicado para baixas energias, pelo que não possui septos com espessura suficiente para atenuar os fotões na gama de 208 keV, que interagem com o colimador com direções erróneas, o que favorece a ocorrência do efeito de penetração septal, e consequente deteção nas proximidades de 208 keV. Apesar da

proximidade de intensidade entre duas transições principais, a amplitude do fotopico de 208 keV é superior à de 113 keV, o que não reflete a verdadeira emissão do radionuclídeo.

- f. Os colimadores ME e HE apresentam curvas espetais com uma maior semelhança entre si. Com septos de maior espessura, refletem melhor a verdadeira emissão pelo  $^{177}\text{Lu}$ , havendo uma melhor proporção entre o número de contagens detetados entre os fotopicos principais.

Os resultados verificados vão de encontro com a literatura. Segundo diferentes autores, para aquisição de imagem com  $^{177}\text{Lu}$  é recomendado o colimador de ME. Esta recomendação resulta das características intrínsecas e extrínsecas do colimador, em termos de espessura dos septos, do binómio resolução e sensibilidade, diminuição do efeito de penetração septal e da contribuição da componente de *Bremsstrahlung* e de *scatter* para a imagem.

No que diz respeito às simulações com SIMIND, os resultados diferem significativamente do experimental, ao nível da amplitude dos fotopicos principais e deteção de fotopicos de maior energia. Na simulação com ausência de colimador, não são notórias diferenças em termos dos picos de raios-X caraterísticos do chumbo, o que contraria o efeito verificado em termos experimentais. Por outro lado, não se identificam diferenças entre as curvas espetais nas simulações com diferentes colimadores. Em contrário ao experimental, não existe diferenças na curva espectral. Contudo o espectro simulado com o colimador ME, apresenta um maior número de eventos, em relação à simulação com LEHR e HE.

#### **Alínea 4.3**

Após estudo do espectro de  $^{177}\text{Lu}$  em diferentes condições, importa analisar como se comporta o SIMIND na simulação de radionuclídeos com meio de *scatter*. Assim, procedeu-se à aquisição de espectros de fontes lineares de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{90}\text{Y}$  e  $^{177}\text{Lu}$  com diferentes meios de *scatter*, construídos a partir da variação do número de placas de água sólida.

- a. Nos espectros experimentais de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  verifica-se um aumento da região de *scatter* do espectro, de acordo com o aumento do número de placas. Com o aumento do número de placas, a fração de eventos que atingem o colimador na direção perpendicular diminui, uma vez que existe uma maior probabilidade de os fótons sofrerem efeito de *Compton*, com alteração de energia e direção. Consequentemente, o número de eventos dispersos que pode interagir com os septos do colimador, originando o efeito de penetração septal, e com os átomos do material que constitui o colimador, com emissão de raios-X caraterísticos do chumbo aumenta, o que poderá justificar o aumento prenunciado desta região nos espectros. Esta variação é concordante em

termos de imagem, com o alargamento de região distal do perfil, em resultado da contribuição de *scatter*.

- b. O aumento de *scatter* na fonte de  $^{90}\text{Y}$  não é proporcional ao número de placas de água sólida, uma vez que o fenómeno intensifica para 5 placas, relativamente a 10 placas. O espectro de 0 placas, resulta da resposta do detetor à componente de *Bremsstrahlung* criada no vidro do tubo de hematócrito. Com o aumento do número de placas, aumenta a probabilidade de interação por efeito de *Compton*, o que origina um aumento da probabilidade de fotões com baixa energia que são detetados na parte inferior do espectro de  $^{90}\text{Y}$  com 5 placas. Com a colocação de mais placas, aumenta a dimensão do fantôma e consequentemente, aumenta as interações por efeito de *Compton*. Consequentemente, diminui a probabilidade de deteção dos fotões detetados, verificando-se um equilíbrio entre a formação de *Bremsstrahlung*, dispersão por efeito de *Compton* e atenuação pelo meio e colimador.
- c. Nos espectros experimentais de  $^{177}\text{Lu}$  o aumento da região de *scatter* do espectro é concordante com o aumento do número de placas. As principais diferenças ao nível do espectro experimental verificam-se na região das múltiplas dispersões de *Compton*, com um aumento mais acentuado na região de 113 keV, na intensidade dos raios-X caraterísticos do chumbo e do  $^{177}\text{Hf}$ , em consequência do aumento de probabilidade do efeito de *Compton* e da interação de fotões dispersos com o colimador.

Com base em todos os pontos acima referidos, foi feita uma primeira aproximação a um tema complexo com vista à optimização de parâmetros de aquisição de imagem planar, para efeitos de dosimetria e quantificação. Foram tecidos os primeiros resultados, que no futuro poderão servir de base a um estudo mais complexo do espectro de radionuclídeos de foro terapêutico.

## 5.2. Apreciação sobre o SIMIND

Após estudo dos princípios do SIMIND Monte Carlo, rotinas e objetivos de cada índice do programa CHANGE, iniciou-se a reprodução dos estudos experimentais a partir da modificação dos vários parâmetros disponibilizados pelo sistema.

De forma geral, o SIMIND apresenta bons resultados na simulação de fontes lineares isotrópicas e monoenergéticas. Para o radionuclídeo  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , existem vários estudos e publicações que demonstram uma boa concordância entre os espectros e imagens adquiridas em câmara gama e simuladas com o SIMIND. Contudo, quando entramos na área de radionuclídeos de foro terapêutico, com adição da componente de *Bremsstrahlung*, o número de publicações neste âmbito é reduzido. Os estudos analisados, focam-se principalmente no

radionuclídeo  $^{131}\text{I}$ , e, de forma breve nos radionuclídeos fósforo-32,  $^{90}\text{Y}$  e índio-111, incidindo principalmente no estudo do efeito de penetração septal. Posto isto, a informação disponibilizada para o radionuclídeo  $^{177}\text{Lu}$  é breve, e baseada na simulação do espectros e imagens com ficheiros *\*.isd* sem a componente de *Bremsstrahlung*.

No decorrer das várias simulações, o SIMIND apresenta vários desafios que geram algumas dificuldades quando se pretende simular fontes com várias gamas de emissão. Uma das principais dificuldades encontradas, diz respeito à impossibilidade de utilizar uma dupla janela de energia para a simulação de imagem. No decorrer dos trabalhos, este entrave impossibilitou a reprodução na totalidade das condições de aquisição experimentais, uma vez que apenas foi possível utilizar uma janela de energia, o que em termos de imagem poderá originar diferenças de resultados.

As instruções disponibilizadas pelo autor estão bem organizadas e são de fácil acesso. Contudo, existem pontos que merecem uma segunda apreciação e que geraram algumas dificuldades durante o estudo.

O primeiro diz respeito aos procedimentos para abrir os ficheiros de *output* do formato *\*.bim*. Para abrir um ficheiro com o *ImageJ* é necessário seguir uma sequência de passos, o que torna a tarefa fastidiosa quando é necessário abrir muitos ficheiros seguidos.

Por outro lado, o formato de imagem não é o mais conveniente, uma vez que é necessário converter para formatos intermédios, antes da conversão para DICOM, o formato aceite pelos sistemas de processamento de imagem médica.

O esquema disponibilizado no manual relativo à definição das coordenadas da fonte e fantôma não é muito explícito, o que numa primeira instância dificulta a definição das suas dimensões, face à geometria escolhida.

A impossibilidade, até ao momento, de reconstruir a imagem com ferramentas disponibilizadas pelo SIMIND é outra dificuldade que foi sentida. Para reconstruir as imagens é necessário converter para o formato DICOM. Contudo, de acordo com as tentativas efetuadas no decorrer do trabalho, faltam informações no *header* da imagem, que impossibilitam o reconhecimento pelo sistema e processamento testado.

Quando são traçados os perfis das imagens simuladas e se pretende estabelecer comparações com os perfis de imagens experimentais, geram-se dificuldades, uma vez que não estão explícitas as unidades, optando-se por indicá-las como unidades arbitrárias. Estas diferenças, impossibilitam uma comparação direta entre perfis.

Contudo, após conhecimento das várias ferramentas disponibilizadas pelo SIMIND, torna-se simples e relativamente rápido trabalhar com este método de Monte Carlo. Para simulações de sistemas fonte-fantôma simples, é uma ferramenta com bons resultados, que permite ao utilizador analisar a variação de várias componentes e fenómenos que estão na base da Medicina Nuclear, com facilidade e de forma adequada. O conjunto de parâmetros

determinados pelo SIMIND ajudam a perceber estas variações e complementam o estudo de forma intuitiva.

De uma forma geral, o SIMIND é uma ferramenta de crescente importância e uso em Medicina Nuclear. Permite desenvolver vários conjuntos fonte-fantoma e inúmeras geometrias com características próximas ao real, o que permite reproduzir com fidelidade a componente experimental.

### 5.3. Perspetivas futuras

Findo este trabalho, surgem várias questões decorrentes da temática abordada, que podem ser alvo de mais investigação, quer em termos de aquisição de espetros e imagens, assim como, na reprodução dos estudos com simulações SIMIND.

Uma das principais dificuldades encontradas no trabalho experimental diz respeito à construção do ficheiro de *input* para a simulação do  $^{177}\text{Lu}$ . Como primeira instância propõe-se o rearranjo do ficheiro de *input* do  $^{177}\text{Lu}$  com a componente de *Bremsstrahlung*, a partir de simulações com outros métodos de Monte Carlo, que permitam obter os valores de energia e abundância para esta componente, e a conjugação com a intensidade das principais emissões gama do radionuclídeo. Com o ficheiro de *input* melhorado, proceder à reprodução do estudo efetuado e conseguir uma melhor aproximação com a espectro experimental, nas condições de teste aplicadas na dissertação.

A qualidade de imagem em terapia com radionuclídeos é fortemente influenciável pela janela de energia de aquisição. Assim, seria interessante adquirir imagens com diferentes janelas de energia, traçar os perfis das imagens e analisar a evolução da componente de *scatter* com a modificação dos limites da janela. Para complementar o estudo, aplicar métodos de correção de dispersão, como por exemplo, a utilização de uma janela de energia tripla. Neste método são utilizadas duas janelas de energia de dispersão, adjacentes ao limite inferior e superior da janela de energia definida. A partir da rotina *scattwin* disponibilizada pelo SIMIND, seria possível definir vários limites para as janelas de dispersão, e analisar qual a dimensão e localização que melhor se adequa.

O SIMIND permite a simulação de estudos tomográficos SPECT. De forma a reproduzir um estudo SPECT de uma fonte linear de  $^{177}\text{Lu}$ , terá de ser selecionada uma *flag* disponibilizada pelo CHANGE e alteradas as condições de simulação. Segundo a literatura, é possível reconstruir as imagens simuladas no *software* de processamento, contudo durante o decorrer do trabalho, este objetivo não foi concretizado. Desta forma, seria interessante concretizar este objetivo, e aplicar diferentes métodos de reconstrução com modificação dos principais parâmetros, de forma a perceber qual o melhor método para quantificação da atividade em terapia com  $^{177}\text{Lu}$ .

O SIMIND permite construir fantômas com outros materiais com características de atenuação e número atómico diferentes da água, assim como, utilizar rotinas para outros tipos de fantôma, que não o cilíndrico e retangular. Esta alteração é efetuada a partir da modificação do índice 14, de acordo com o tipo de fantôma que se pretende utilizar (e.g. fantôma *jaszak*). Quando é selecionado um valor negativo para o índice 14, o fantôma é simulado a partir de um mapa de densidade binário, definido num ficheiro de input criado pelo utilizador, o que permite definir um fantôma heterogéneo. A partir da aplicação deste conjunto de rotinas, reproduzir os estudos efetuados e avaliar a evolução da componente de *scatter*.

Em termos experimentais, e de forma a complementar o teste 3, adquirir imagens com os vários colimadores disponibilizados pela *E-Cam*, com variação do número de placas de água sólida, e assim, reforçar a importância da correta seleção do colimador para a qualidade de imagem.

A determinação da FWHM é possível a partir do ajuste de uma distribuição gaussiana ao perfil de imagem. Contudo, com a presença da componente de *scatter*, não se verifica o melhor ajuste entre a *Gaussiana* e a distribuição de valores. Assim, uma última proposta de trabalho seria o ajuste de uma distribuição *Lorentziana* ao perfil de imagem, determinação da FWHM, e estudo da modificação deste parâmetro com variação da componente de *scatter*.

## Capítulo 6

### Referências bibliográficas

1. Seeley RR, Stephens TD, Tate P. Anatomia e fisiologia. 6.<sup>a</sup> ed. Lusociência; 2003.
2. Mansi L, Ciarmiello A, Cuccurullo V. PET/MRI and the revolution of the third eye. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(10):1519–24.
3. Cherry S, Sorenson J, Phelps M. Physics in Nuclear Medicine. Fourth. Elsevier; 2012.
4. Eary J, Brenner W. Nuclear Medicine Therapy. Informa Healthcare USA; 2007.
5. B.Sasha G. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. 5th edition. New York: Springer-Verlag; 2004.
6. Kowalsky RJ, Falen SW. Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine. 2nd edition. American Pharmacist Association; 2004.
7. Lima P. Física em medicina nuclear: temas e aplicações. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra; 2008.
8. Ljungberg M. Monte Carlo simulations for therapy imaging. *J Phys Conf Ser* 2011;317:12016.
9. Hendee W, Ritenour ER. Medical Imaging Physics. 4th ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
10. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. Recommendations on the Use of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in Oncology. *J Nucl Med* 2008;49(3):480–508.
11. Saha GB. Basics of PET Imaging. Springer; 2005.
12. Pinto AM. Fisiopatologia - Fundamento e Aplicações. Lidel; 2007.
13. Seibert JA, Boone JM. X-Ray Imaging Physics for Nuclear Medicine Technologists. Part 2: X-Ray Interactions and Image Formation. *J Nucl Med Technol* 2005;33(1):3–18.
14. Attix F. Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry. Wiley-VCH; 1986.
15. Bolus NE. Basic review of radiation biology and terminology. *J N Med Technol* 2001;29(2):67–73.
16. Das T, Pillai MRA. Options to meet the future global demand of radionuclides for radionuclide therapy. *Nucl Med Biol* 2013;40(1):23–32.
17. Kunikowska J, Bajera A, Sawicka M, Czwarnowski P, Pawłowicz B, Aksamit D, et al. Different technical possibilities of post-therapeutic with  $^{90}\text{Y}$  /  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE imaging. *Nucl Med Rev* 2013;16(2):70–4.
18. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-conjugated peptides:  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(10):2004–10.



19. Duarte H, Bastos L. Medicina Nuclear no Estudo dos Tumores Neuroendócrinos. *Rev Port Cir* 2011;(16):55–62.
20. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Hörsch D, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(5):800–16.
21. Virgolini IJ, Gabriel M, von Guggenberg E, Putzer D, Kendler D, Decristoforo C. Role of radiopharmaceuticals in the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2009;45:274–291.
22. Kam BLR, Teunissen JJM, Krenning EP, de Herder WW, Khan S, van Vliet EI, et al. Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(Suppl 1):103–12.
23. Ambrosini V, Fani M, Fanti S, Forrer F, Maecke HR. Radiopeptide Imaging and Therapy in Europe. *J Nucl Med* 2011;52(Supplement 2):42S–55S.
24. Bodei L, Ferone D, Grana CM, Cremonesi M, Signore A, Dierckx RA, et al. Peptide receptor therapies in neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2009;32(4):360–9.
25. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Del Vecchio S, et al.  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(7):1441–8.
26. Garkavij M, Nickel M, Sjögreen-Gleisner K, Ljungberg M, Ohlsson T, Wingårdh K, et al.  $^{177}\text{Lu}$ -[DOTA0,Tyr3] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer* 2010;116(S4):1084–92.
27. Dewaraja YK, Frey EC, Sgouros G, Brill AB, Roberson P, Zanzonico PB, et al. MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for Patient-Specific 3-Dimensional Dosimetry in Internal Radionuclide Therapy. *J Nucl Med* 2012;53(8):1310–25.
28. Villoing D, Marcatili S, Garcia M-P, Bardiès M. Internal dosimetry with the Monte Carlo code GATE: validation using the ICRP/ICRU female reference computational model. *Phys Med Biol* 2017;62(5):1885–904.
29. Stabin M. Fundamentals of Nuclear Medicine Dosimetry. Springer; 2008.
30. Polo IO. Evaluation of the scattered radiation components produced in a gamma camera using Monte Carlo method. *Rev Bras Eng Bioméd* 2014;30(2):179–88.
31. Manual do equipamento E-Cam da Siemens.
32. Zaidi H. Relevance of accurate Monte Carlo modeling in nuclear medical imaging. *Med Phys* 1999;26(4):574–608.
33. Ljungberg M, Strand S-E, King MA. Monte Carlo Calculations in Nuclear Medicine. Second edition. Taylor & Francis Group; 2003.
34. Buvat I, Castiglioni I. Monte Carlo simulations in SPECT and PET. *Q J Nucl Med Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR* 2002;46(1):48–61.
35. Bahreyni Toossi MT, Islamian JP, Momennezhad M, Ljungberg M, Naseri SH. SIMIND Monte Carlo simulation of a single photon emission CT. *J Med Phys Assoc Med Phys India* 2010;35(1):42–7.

36. Ljungberg M. The SIMIND Manual [Internet]. Available from: <http://www.msf.lu.se/forskning/the-simind-monte-carlo-program/manual>
37. Ljungberg M, Celler A, Konijnenberg MW, Eckerman KF, Dewaraja YK, Sjogreen-Gleisner K. MIRD Pamphlet No. 26: Joint EANM/MIRD Guidelines for Quantitative  $^{177}\text{Lu}$  SPECT Applied for Dosimetry of Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med* 2016;57(1):151–62.
38. Roshan HR, Mahmoudian B, Gharepapagh E, Azarm A, Pirayesh Islamian J. Collimator and energy window optimization for  $^{90}\text{Y}$  bremsstrahlung SPECT imaging: A SIMIND Monte Carlo study. *Appl Radiat Isot* 2016;108:124–8.
39. de Nijs R, Lagerburg V, Klausen TL, Holm S. Improving quantitative dosimetry in  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE SPECT by energy window-based scatter corrections: *Nucl Med Commun* 2014;35(5):522–33.
40. Shafaei M, Ay MR, Sardari D, Dehestani N, Zaidi H. Monte Carlo assessment of geometric, scatter and septal penetration components in DST-XLi HEGP collimator. *4th Eur Conf Int Fed Med Biol Eng* 2009;2479–2482.
41. Robinson AP, Tipping J, Cullen DM, Hamilton D. The influence of triple energy window scatter correction on activity quantification for  $^{177}\text{Lu}$  molecular radiotherapy. *Phys Med Biol* 2016;61(14):5107.
42. Holstensson M, Hindorf C, Ljungberg M. Optimization of Energy-Window Settings for Scatter Correction in Quantitative  $^{111}\text{In}$  Imaging: Comparison of Measurements and Monte Carlo Simulations. *Cancer Biotherapy Radiopharm* 2007;22:136–41.
43. Pirayesh Islamian J, Bahreyni Toossi MT, Momennezhad M, Zakavi SR, Sadeghi R. Monte Carlo Study of the Effect of Backscatter Material Thickness on  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  Source Response in Single Photon Emission Computed Tomography. *Iran J Med Phys* 2013;10(1):69–77.
44. Rong X, Du Y, Ljungberg M, Rault E, Vandenberghe S, Frey EC. Development and evaluation of an improved quantitative  $^{90}\text{Y}$  bremsstrahlung SPECT method. *Med Phys* 2012;39(5):2346–2358.
45. Shen S, DeNardo GL. Planar gamma camera imaging and quantitation of yttrium-90 bremsstrahlung. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 1994;35(8):1381–9.
46. Minarik D, Sjogreen Gleisner K, Ljungberg M. Evaluation of quantitative  $^{90}\text{Y}$  SPECT based on experimental phantom studies. *Phys Med Biol* 2008;53(20):5689–703.
47. Characteristic X-Ray Energies [Internet]. Available from: <https://www.orau.org/ptp/PTP%20Library/library/ptp/x.pdf>